


UNIVERSITY OF CALIFORNIA
MEDICAL CENTER LIBRARY
SAN FRANCISCO
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN GIESSEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN PRAG, PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN ZÜRICH, PROF. PH. KNOLL IN PRAG, PROF. E. KÜLZ IN MARBURG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. W. MARMÉ IN GÖTTINGEN, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. M. v. NENCKI IN BERN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN DORPAT, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

NEUNUNDZWANZIGSTER BAND.

MIT 24 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 4 TAFELN.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1892.

Inhalt des neunundzwanzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 3. Juli 1891).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 8. October 1891).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 12. April 1892).

I.

beiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

. Ueber den giftigen und bandwurmtreibenden Bestandtheil des ätherischen Filixextracts.

Von

E. Poulsson,
Assistent des pharmakologischen Instituts zu Strassburg.

Beobachtungen über Vergiftungen durch Filixextract.

Die Thatsache, dass wir in dem ätherischen Filixextract ein rksames Bandwurmmittel besitzen, hat zu wiederholten Unterchungen desselben Veranlassung gegeben, Untersuchungen, die theils n Zweck hatten, den wirksamen, wurmwidrigen Bestandtheil zu oliren, theils rein chemischer Natur gewesen sind.

Das Farnwurzelextract wurde früher gewöhnlich als ein volländig ungefährliches Mittel betrachtet. In den letzteren Jahren sind dessen bei der therapeutischen Anwendung desselben mehrfach Verftungsfälle, einige sogar mit tödtlichem Ausgang, bekannt geworden. 'as Mittel hat hierdurch auch in toxikologischer Hinsicht Interesse ewonnen.

Eine kurze Uebersicht der Vergiftungen, die ich aus der mir ugänglichen Literatur habe sammeln können, mag schon hier Platz nden.

1[1]. Ein 30jähriger Mann bekam durch Versehen, in 2 Portionen u nehmen, 45 g Filixextract, indem ihm statt 1½ Drachmen 1½ Unzen ufgeschrieben wurden. Bald nach der Einnahme der ersten Portion stellte ich Unwohlsein ein und nach der zweiten Hälfte, die einige Stunden nacher verabreicht wurde, traten Erbrechen und Durchfälle auf. Nach etwa 2 Stunden kamen zu diesen Erscheinungen Krämpfe in den Händen und üssen, profuser Schweiss und geistige Benommenheit; es entwickelte

1) Lancet 1882. II. p. 630. Med. Times and Gazette 1882. II. p. 482. Boston. d. and surg. Journal. 1882. II. p. 478. Brit. med. Journal. 1882. II. p. 748.

sich Coma und der Tod erfolgte etwa 20 Stunden nach der Darreichung des Mittels. Sectionsbefund: Oment und Peritonealbekleidung der dünnen Gedärme hell rosaroth gefärbt. In dem Magen und Gedärmen zerstreute submucöse Ekchymosen neben kleinen streifenförmigen Extravasaten auf die Oberfläche der Schleimhaut.

2. Ueber eine zweite tödtlich Vergiftung berichtete Freyer[1]). Ein 2¾jähriges Kind hatte in 5 Stunden 8 Kapseln zu je 1 g Extract und 1 g Ol. Ricini erhalten. Das Kind wurde alsbald somnolent, „wie gelähmt“, und starb unter zunehmender Schwäche, nachdem sich zum Schluss krampfhafte Erscheinungen gezeigt hatten. Die Section ergab petechiale Blutergüsse in der Magen-Darmschleimhaut, stellenweise starke Injection der Darmschleimhaut und venöse Stauung in den verschiedenen Organen.

Das Kind hatte etwa 3 Wochen vorher, „wie es scheint, die doppelte Quantität des reinen Extracts“ (d. h. ohne Ol. Ricini) „ohne erheblichere Nachwirkung vertragen“ (vgl. Schlussbemerkungen).

3. Ein dritter Todesfall wird von Hofmann[2]) mitgetheilt: Ein 5½jähriges Mädchen erhielt 7,5 g Filixextract in 3 Portionen. Nach 2 Stunden wurde dem Kinde übel, nach 3 Stunden stellte sich Sopor ein, es traten in Zwischenräumen von 10—15 Minuten kurzdauernde Zuckungen auf und unter Erscheinungen eines plötzlich eingetretenen Trismus von 10 Minuten Dauer starb die Patientin etwa 6 Stunden nach der Einnahme des Extracts. Sectionsbefund: Die Schleimhaut des Magens gelockert, in den vorderen Partien blass, in den hinteren „blutig imbibirt, ohne Blutaustritte“. Die Schleimhaut im oberen Drittel des Dünndarms blassviolett, ohne auffällige Schwellung, in den übrigen Darmpartien die Schleimhaut überall injicirt und stark gelockert.

Als eine sehr ernste Vergiftung muss die folgende bezeichnet werden.[3])

4. Eine 22jährige Person bekam am 4. März 7,5 g frisch zubereitetes Filixextract, die gleiche Gabe Farnwurzelpulver und nach 1 Stunde einen Löffel Ricinusöl. Nach 9 Stunden Uebelbefinden, Kopf- und Leibschmerzen, Durchfall. 5. März. Sensorium benommen, ikterische Färbung des Gesichts. 6. März. Vollständiger Collaps: „Herzaction“ äusserst frequent, nur „schwach hörbar“, Puls nicht fühlbar, Respiration verlangsamt und oberflächlich. „Patientin macht den Eindruck einer Sterbenden, war auf alle Reize reactionslos.“ Nach Aether- und Campherinjectionen Besserung. 7. März. Sensorium benommen, vollständige Amaurose, ophthalmoskopischer Befund negativ. Vom 8. März an langsame Erholung; der Harn war während mehrerer Tage eiweisshaltig.

5. Bayer[4]) berichtet über folgende schwere Vergiftung. Eine 26jährige Frau bekam 17 g Filixextract und ebensoviel Granatwurzelextract (in mehreren Portionen). Neben heftigem Erbrechen und Durchfall stellten sich nach einigen Stunden grosses Schwächegefühl und Ohnmachtsanfälle

1) Therapeutische Monatshefte 1889. S. 90.

2) Wiener klin. Wochenschr. 1890. Nr. 26. S. 493.

3) Schlier, Münchner med. Wochenschr. 1890. Nr. 32.

4) Prager med. Wochenschr. 1888. 41.

ein und die Kranke verfiel in einen soporösen Zustand, der 30 Stunden andauerte. Nach dem Erwachen bestand linkerseits vollständige Amaurose mit erweiterter, unbeweglicher Pupille; ophthalmoskopischer Befund negativ. Es erfolgte Erholung und auch die Sehschärfe war nach 14 Tagen etwa wie vor der Vergiftung.

6. Freyer (l. c.) führt folgende ihm von Liebreich mitgetheilte Beobachtung an, die ein Arzt an sich selbst machte. Nach der Einnahme von 4 g Extract stellten sich Aufstossen, kalter Schweiss, Schwindel und Zittern am ganzen Körper ein, dann Erbrechen und Durchfall und schliesslich eine Ohnmacht von 1 Stunde Dauer. Nach wiederholtem Erbrechen und Durchfall am folgenden Tage Erholung.

7. Nach Fuchs[1]) bekam eine erwachsene Person nach 15 g des Extracts einen Ohnmachtsanfall und litt durch 3 Tage an Schwindel. Ein 6jähriger Knabe war nach 6 g am folgenden Tage etwas betäubt.

8. Spencer Cobbold[2]) beobachtete nach 3,5 g bei einem 7jährigen Kinde geistige Benommenheit, nach 7 g einen leichten Icterus und hat in Erfahrung gebracht, dass 10,5 g „beunruhigende Erscheinungen", die nicht näher beschrieben werden, hervorgerufen haben.

9. Einem kurzen Referate in Schmidt's Jahrbücher[3]) entnehme ich, dass Maj 3—4mal Icterus und 2mal Erblindung sah. Ausführlichere Angaben über den Verlauf dieser Fälle sind mir nicht zugänglich gewesen.

10. Von Parona und Menche[4]), die das Filixextract mit gutem Erfolg gegen Anchylostomum duodenale (Gotthardstunnelanämie, Ziegelbrenneranämie) benutzten, wurden mehrmals vorübergehende Albuminurie und Cylinder im Harn beobachtet.

11. Bérenger-Féraud[5]) sah oft toxische Wirkungen — in einem Falle Synkope und an Epilepsie erinnernde Krämpfe. Bei Gaben von 20 g Extract wurden die Vergiftungserscheinungen derart, dass er von grösseren Gaben Abstand nahm: „— les phénomènes reactionnels — — — furent tels, que je n'ai pas jugé prudent de continuer dans la marche ascendante de l'administration du médicament."

12. In Reinlein's[6]) Monographie finden sich nach der Anwendung des damals (1812) gebräuchlichen Farnwurzelpulvers mehrmals hochgradige Collapserscheinungen verzeichnet, die aber wahrscheinlich zum Theil der sonstigen sehr eingreifenden Behandlung zuzuschreiben sind.

13. Quirll[7]) erwähnt einen tödtlichen Fall, hat aber den genauen Thatbestand nicht in Erfahrung bringen können.

---

1) Wiener med. Blätter. 1884. S. 1574.

2) Lancet 1882. II. p. 683.

3) 1882. S. 28. Ref. nach Gazz. Lomb. 8. ser. III. 37. XVI. 1881.

4) Zeitschr. f. klin. Medicin. 1883. S. 171.

5) Bulletin général de Therapeutique. CX. 1886. p. 481.

6) Bemerkungen über den Ursprung, die Entwicklung, die Ursache, Symptome und Heilart des breiten Bandwurms in den Gedärmen des Menschen. Wien 1812.

7) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Extractum Filic. maris. Diss. Berlin 1888. S. 11.

Aus den mitgetheilten Vergiftungsfällen geht hervor, dass wir es bei der Filixextractvergiftung einerseits mit Reizerscheinungen seitens des Magens und der Gedärme, andererseits mit Lähmungs- und Erregungszuständen des Centralnervensystems zu thun haben und dass der Tod durch eine allgemeine centrale Lähmung herbeigeführt wird.

Es zeigt sich weiter, dass die gefahrbringende Gabe sehr verschieden sein kann, indem einerseits schon 4 g des Extracts bei einem erwachsenen Mann sehr bedenkliche Symptome zur Folge hatten, während andererseits 20—30 g öfters ohne Schaden gegeben wurden. Nach diesen Thatsachen musste man annehmen, dass in den verschiedenen Präparaten des ätherischen Filixextracts ein giftiger Bestandtheil in sehr wechselnden Mengen vorhanden ist, und es kam zunächst darauf an, diesen Bestandtheil zu ermitteln.

Bevor ich die Ergebnisse meiner eigenen zu diesem Zwecke angestellten Untersuchungen mittheile, möchte ich die wichtigsten Resultate früherer chemischer und pharmakologischer Untersuchungen über das Filixextract kurz anführen.

Ueber die bisherigen chemischen und pharmakologischen Untersuchungen des Filixextracts.

Von den Bestandtheilen des ätherischen Filixextracts kommt für uns die Filixsäure in erster Linie in Betracht.

Schon der Genfer Apotheker Peschier, der 1825 statt des voluminösen Pulvers der Farnwurzel das jetzt gebräuchliche ätherische Extract einführte, bemerkte in Präparaten, die einige Zeit gestanden hatten, eine krystallinische Ausscheidung [1]), die auch von Büchner (1828) erwähnt wird: „Dieses Präparat ist nie ganz gleichartig, indem sich stets eine körnige Absonderung darin findet.“ [2])

Diese körnigen Massen wurden zuerst von Luck [3]) von dem anhaftenden fetten Oele u. s. w. befreit, durch Umkrystallisiren aus Aether gereinigt (1845), einige Jahre nachher von demselben Autor genauer untersucht und unter dem Namen Filixsäure beschrieben (1851 [4])). Die von Luck ausgebildete und von den folgenden Untersuchern im Wesentlichen befolgte Darstellungsmethode ist in den Grundzügen die folgende: Der körnige Absatz oder das Extract selbst

1) Bibliotheque universelle. Vol. XXX. 1825. p. 205. Cit. nach Flückiger: Pharmakognosie des Pflanzenreichs. 2. Aufl. Berlin 1883. S. 208.

2) Repertor. f. die Pharmacie. XXVII. Bd. 1828. S. 369.

3) Liebig's Annalen. LIV. Bd. 1845. S. 119.

4) Jahrb. f. prakt. Pharmacie. XXII. Bd. 1851. S. 129. Chemisches Centralblatt. 1851. S. 657.

wird mit Alkalien ausgezogen und die Filixsäure durch Säurezusatz aus der alkalischen Lösung abgeschieden. Dieser rohe, mehr oder weniger braungefärbte Niederschlag wird dann in verschiedener Weise gereinigt und zuletzt aus Aether mehrmals umkrystallisirt. Aus seinen Analysen leitete Luck für die Filixsäure die elementare Zusammensetzung $C_{26}H_{30}O_9$ ab und stellte aus derselben viele Derivate dar, die aber sämmtlich nur als gelbe oder braune amorphe Körper erhalten wurden. Es wird von Luck hervorgehoben, dass die Behandlung mit Alkalien vorsichtig vorgenommen werden muss; er bediente sich verdünnter Lösungen, vermied stärkeres Erhitzen und machte die Behandlungsdauer möglichst kurz. Schon bevor die Darstellung der Filixsäure Luck gelang, scheiterten die Versuche Trommsdorff's, diese Substanz zu gewinnen, an der Alkalienbehandlung: „— das Gefällte hatte andere Eigenschaften. Es war eine Zersetzung eingetreten.“[1]) Weil dieser Einfluss der Alkalien später in dieser Arbeit Berücksichtigung finden wird, soll hier gleich bemerkt werden, dass die von Luck durch Behandlung der Filixsäure mit Kalilauge gewonnene amorphe, gelbe „Filipelosinsäure“ wasserstoffärmer als die Filixsäure ist.

Grabowski[2]) (1867) giebt der Filixsäure die gewöhnlich als richtig angenommene Zusammensetzung $C_{14}H_{18}O_5$. Er fand, dass sich beim Zersetzen derselben mit Aetzkali Buttersäure und Phloroglucin bildeten, und fasst sie daher als ein Dibutyrylphloroglucin auf. Die Zersetzung ging aber nicht quantitativ nach der von Grabowski aufgestellten Gleichung:



$$\underbrace{C_{14}H_{18}O_5}_{\text{Filixsäure}} + 2H_2O = \underbrace{2C_4H_8O_2}_{\text{Buttersäure}} + \underbrace{C_6H_6O_3}_{\text{Phloroglucin}}$$

vor sich, und Versuche, die Filixsäure aus diesen beiden Componenten darzustellen, hatten keinen Erfolg.

Nach einer 20jährigen Pause wurde die Filixsäure erst in der letzten Zeit wieder der Gegenstand chemischer Untersuchungen.

Daccomo[3]) (1888) hält nach seinen Verbrennungen die Formel $C_{14}H_{16}O_5$ für die wahrscheinlichste. Die bei der Zersetzung der Filixsäure sich abspaltende Säure wurde von Daccomo als Isobuttersäure erkannt. Aus verschiedenen Gründen, die hier nicht näher wiedergegeben werden sollen, glaubt Autor sich berechtigt, die Filix-

---

1) Nach brieflicher Mittheilung Trommsdorff's an Luck. Vgl. Jahrb. f. prakt. Pharmacie. 1852. S. 129.

2) Liebig's Annalen. CXLIII. Bd. 1867. S. 279. Journal f. prakt. Chemie. CIII. Bd. 1868. S. 224. Wiener akadem. Sitzungsberichte. LV. Bd. 1867. S. 567.

3) Chem. Ber. XXI. Bd. 1888. S. 2962.

säure als einen Isobuttersäureester des Oxynaphtochinons[1] anzusehen, eine Auffassung, deren Unhaltbarkeit aber sehr bald von Luck, Paternò und Schiff nachgewiesen wurde. Die Unrichtigkeit dieser Annahme geht schon, wie Paternò[2]) bemerkt, daraus hervor, dass ein Isobuttersäureester des Oxynaphtochinons die Zusammensetzung $C_{14}H_{12}O_5$ haben müsste.

Luck[3]) (1888) ist geneigt, die Filixsäure als ein Anhydrid aufzufassen, indem er darauf hinweist, dass bei Entstehung mancher ihrer Verbindungen ein Wasser eintritt, wie es z. B. bei dem Bleisalz der Fall ist.

Schiff[4]) (1889) vermuthet, indem er auf die — hier nur theilweise referirten — Untersuchungsergebnisse von Grabowski und Daccomo näher eingeht, dass die Filixsäure ein Butyrophloroglucylallylketon sei. Die vom Autor gegebene ausführliche theoretische, durch keine eigenen Versuche gestützte Motivirung dieser Hypothese gestattet keinen kurzen Auszug.

Aus der gegebenen Uebersicht der chemischen Untersuchungen über die Filixsäure dürfte hervorgehen, dass die Constitution dieses Körpers noch als unbekannt bezeichnet werden muss, und dass selbst die elementare Zusammensetzung noch nicht sicher festgestellt ist. Nur so viel dürfte als unzweifelhaft angesehen werden, dass Phloroglucin und Isobuttersäure zu den Componenten der Filixsäure gehören.

Die Ermittelung des anthelmintisch wirkenden Bestandtheils des Filixextracts bildet den Gegenstand mehrerer in den Jahren 1857—1867 unter Buchheim's Leitung von Liebig, Carlblom und Rulle ausgeführter Arbeiten.

Die verschiedenen Bestandtheile des Extracts wurden bei diesen Untersuchungen mittelst geeigneter Lösungsmittel möglichst genau getrennt und die Wirksamkeit jedes einzelnen an thierischen und menschlichen Helminthenträgern geprüft.

Liebig[5]) (1857) bereitete sein Extract aus der im Herbst gesammelten Wurzel. Beim Stehen schied sich bald ein sandiger Bodensatz ab; aus den von diesem abgegossenen flüssigen Bestandtheilen wurde mittelst kalten Alkohols eine harzartige Masse gewonnen, während fettes Oel („oleum impurum“) ungelöst zurückblieb. Wie leicht zu

1) Annali di chimica e farmacologia. 1888. p. 285.
2) Chem. Ber. XXII. 1889. S. 463.
3) Chem. Ber. XXI. 1888. S. 3465.
4) Liebig's Annalen. CCLIII. Bd. 1889. S. 336.
5) Investigationes quaedam pharmacologicae de extracto Filicis Maris ethereo. Diss. inaug. Dorpati Livonorum MDCCCLVII.

ersehen ist, bestand der sandige Bodensatz wesentlich aus „Filixsäure“ und der nach der Alkoholbehandlung übrig gebliebene Theil aus fettem Oel, das unter Anderem noch gelöste „Filixsäure“ enthielt. Von diesen Substanzen erwies sich die Filixsäure, die aber vom Autor nicht genau gereinigt wurde „eher wirksam als unwirksam“: „casus, quibus acidum filicicum est adhibitum, magis ei efficacitatem tribuendam, quam abjudicandam esse, ostendunt“, während das „unreine“ Oel ausgesprochene anthelmintische Eigenschaften besass. Wurde indessen das Oel gereinigt, d. h. von der noch darin enthaltenen gelösten „Filixsäure“ getrennt, so war auch dieses, sowie das in Alkohol lösliche Harz vollständig unwirksam.

Carlblom[1]) (1866) prüfte daher nur die Wirksamkeit der in kalten Alkohol nicht übergehenden Bestandtheile des Extracts, bestehend aus der Filixsäure, dem fetten Oele und noch einem dem Fette anhaftenden indifferenten Körper. Der letztgenannte Körper war unwirksam, das Fett kaum wirksam, während die Filixsäure sehr zweideutige Resultate gab: zuweilen schien sie anthelmintisch zu wirken, oft aber wurde durch ihre Anwendung nicht der mindeste Erfolg erzielt.

Diese Resultate veranlassten Rulle[2]), seine Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die Filixsäure zu richten. Die Filixsäure wurde von ihm nach der gebräuchlichen Methode durch Alkali (Ammoniak) dem Extract entzogen und durch Salzsäure aus der alkalischen Lösung gefällt. Bei zahlreichen, an einem reichen Krankenmaterial angestellten therapeutischen Versuchen zeigte sich nun dieser rohe Salzsäureniederschlag, der von Rulle als „unreine“ oder zersetzte Filixsäure bezeichnet wird, als ein wirksames Anthelminticum, während die aus dem Niederschlage dargestellte reine, krystallinische „Filixsäure“ in der Regel ohne den gewünschten Erfolg gegeben wurde.

Als Resultat der eben referirten Untersuchungen ergiebt sich, dass der wirksame Bestandtheil des Filixextracts nicht sicher ermittelt ist und dass namentlich die Beziehungen der „Filixsäure“ zu der anthelmintischen Wirkung unklar bleibt.

Die von einzelnen Seiten aufgestellte Annahme, dass ein ätherisches Oel das wirksame Princip sei, entbehrt jeder experimentellen Begründung.[3])

1) Ueber den wirksamen Bestandtheil des ätherischen Farrenkrautextracts. Dorpat 1866. Diss.

2) Ein Beitrag zur Kenntniss einiger Bandwurmmittel und deren Anwendung. Diss. Dorpat 1867.

3) Vgl. Seifert, Einiges über Bandwurmcuren. Wien. med. Wochenschrift 1881. S. 1366. Parona, Insuccesi dell' estratto etereo di felce maschio improprio come anthelmintico. Giornale della R. Acad. di Medicina di Torino. Vol. XXX. 1882. p. 554.

Die physiologischen Wirkungen des Filixextracts wurden von Quirll[1]) (1888) untersucht, der an Kaninchen das gleiche Vergiftungsbild wiederfand, wie es früher am Menschen beobachtet war. Die Thiere bekamen nach 2—5 g Extract Durchfälle und starben, nachdem sich krampfhafte Erscheinungen gezeigt hatten, an allgemeiner Lähmung. Die giftige Substanz schien schwer resorbirbar zu sein, denn die ersten Lähmungserscheinungen traten gewöhnlich erst viele Stunden nach der Eingabe des Mittels ein. In einem der Versuche wurde im Harn Zucker und Eiweiss nachgewiesen. Die Section der Versuchsthiere ergab venöse Hyperämie verschiedener Organe sammt Injection der Magen-Darmschleimhaut und zuweilen Blutergüsse in dieselbe. Die Frage nach der Isolirung der giftigen Substanz wird von Quirll unentschieden gelassen: „Ob die Filixsäure in dieser Beziehung das giftige Agens ist, oder ob vielleicht eine der anderen in dem Extract enthaltenen Substanzen diese Symptome verursacht, habe ich nicht eruiren können."

Wie beim Menschen und beim Pflanzenfresser ruft das Filixextract auch beim Hund Lähmung hervor (Mason[2]), 1882).

Untersuchungen über den giftigen Bestandtheil des Filixextracts.

Meine eigenen Versuche bestätigten zunächst die giftigen Wirkungen des Filixextracts beim Kaninchen. Dass die in diesem Präparate enthaltene toxische Substanz mit dem anthelmintisch wirkenden Bestandtheil identisch ist, schien schon im Voraus wahrscheinlich. Versuche, das Gift zu isoliren, führten dann, wie zu erwarten war, zu Resultaten, die denen der obenerwähnten Buchheim'schen Arbeiten vollständig analog waren. Der rohe Säureniederschlag, der von Rulle als „unreine" oder „zersetzte" Filixsäure bezeichnet wurde, erwies sich als der giftige Bestandtheil des Extracts, während die gereinigte, in Krystallen dargestellte „Filixsäure" selbst in Gaben bis 1½ g keine toxische Wirkung entfaltete.

Dieses schien zunächst darauf hinzudeuten, dass in dem oft erwähnten unreinen Säureniederschlag noch eine Substanz vorhanden und der Träger der toxischen Eigenschaften sein musste. Vielfache Bemühungen, eine derartige Substanz darzustellen, hatten indessen keinen Erfolg und weitere Untersuchungen zeigten nun, dass die „Filixsäure" selbst in der engsten Beziehung zu der Giftwirkung steht.

Löst man nämlich die reine, krystallinische, voll-

1) Diss. Berlin 1888.

2) Curious symptoms in a dog after a dose of male fern. Brit. med. Journ. 1882. Vol. II. p. 1035.

ständig unwirksame Filixsäure in Alkalien und scheidet sie durch irgend eine Säure wieder aus, so besitzt der in dieser Weise gewonnene amorphe Niederschlag genau die Giftwirkungen des Extracts. Die Versuchsthiere gehen an einer aufsteigenden centralen Lähmung zu Grunde. Die Filixsäure kommt also in zwei, in Bezug auf die physiologischen Wirkungen verschiedenen Modificationen vor, einer krystallinischen, unwirksamen und einer amorphen, wirksamen, die sich, wie im Nachstehenden gezeigt werden soll, auch in chemischer Beziehung von einander unterscheiden, und zwar in der Weise, dass die durch Säuren aus der alkalischen Lösung gefällte amorphe Substanz die eigentliche **Filixsäure** ist, während das unwirksame krystallinische Product zu der letzteren in dem Verhältniss eines Anhydrids oder Lactons steht und entsprechend einer für die krystallisirende Substanz schon von Trommsdorff vorgeschlagenen Bezeichnung **Filicin** genannt werden kann.[1])

Um im Folgenden Wiederholungen zu vermeiden, gebe ich gleich hier eine kurze Beschreibung der Eigenschaften dieser beiden Substanzen.

Das **Filicin** oder Filixsäureanhydrid krystallisirt in kleinen gelben, rhombischen Blättern, die im zerriebenen Zustand ein gelblich-weisses, geruchloses, anhaftendes Pulver darstellen. Es ist unlöslich in Wasser und fast unlöslich in kaltem Alkohol, ziemlich löslich in kochendem Alkohol, aus dem es sich beim Erkalten gleich wieder ausscheidet, mehr oder weniger löslich in Aether, Amylalkohol, Benzol, Toluol, Schwefelkohlenstoff, Chloroform und fetten Oelen. In Alkalien in der Kälte nur bei bedeutendem Ueberschuss des Lösungsmittels löslich. Schmelzpunkt 184,5°.

Die **Filixsäure** ist amorph und bildet ein leichtes, lockeres, fast schneeweisses, geruch- und geschmackloses Pulver. Sie löst sich in denselben Lösungsmitteln wie das Anhydrid, aber viel leichter wie dieses, und ist ausserdem in kaltem Alkohol löslich. Sehr leicht löslich in Alkalien und in Olivenöl. Beim Erhitzen auf 100° wird sie strohgelb, ohne Zersetzung zu erleiden. Schmelzpunkt gegen 125°. Die Filixsäure lässt sich leicht wieder in das Anhydrid überführen. Wird eine concentrirte ätherische Lösung

1) Ob die zwei Modificationen sich wie Anhydrid und Säure im gewöhnlichen Sinne dieser Bezeichnungen zu einander verhalten oder ob die Anhydridbildung eine innere ist, so dass hier ein Lacton und die entsprechende Oxysäure vorliegen, lässt sich, da die Constitution der Filixsäure unbekannt ist, vorläufig nicht entscheiden.

der Säure zum Sieden erhitzt, so erfolgt gleich eine flockige Ausscheidung, die aus mikroskopischen, rhombischen, bei 184,5° schmelzenden Blättern besteht. Nach einigen Tagen erfolgt in der ätherischen Lösung weitere Auskrystallisirung des Anhydrids in den bekannten gelben Blättern.

Diese Umwandlung hat sich jedesmal vollzogen, wenn die „Filixsäure" aus dem oft erwähnten rohen Säureniederschlag in „reinem" Zustand dargestellt wurde. Es lässt sich daher leicht erklären, warum die Wirksamkeit bei früheren Untersuchungen nur bis zu einem gewissen Punkte verfolgt werden konnte, bis zu dem Punkte, da man, ohne es zu wissen, die wirksame Säure in das indifferente Anhydrid überführte.

Die Darstellung der Filixsäure für die Analysen geschah in folgender Weise: Das fein pulverisirte Filicin wurde in einem Kolben in möglichst verdünnter, kalter Natronlauge gelöst und die Lösung in verdünnte Salzsäure hineinfiltrirt. Nach Auswaschen, bis das Waschwasser keine Chlorreaction gab, wurde der voluminöse Niederschlag erst bei 30—40° und dann über Schwefelsäure bis Gewichtsconstanz, die sehr schnell eintrat, getrocknet. Beim Trocknen im Vacuum, über Schwefelsäure und bei 100° erfolgte keine weitere Gewichtsabnahme.

Die bei den Verbrennungen von verschiedenen Präparaten erhaltenen Zahlen zeigten untereinander eine befriedigende Uebereinstimmung, liessen sich aber in keine einfache Beziehung zu der für das Filicin allgemein angenommenen Formel $C_{14}H_{18}O_5$ bringen. Moleculargewichtsbestimmungen zeigten aber, dass die letztere kaum richtig sein konnte. Sie verlangt eine Moleculargrösse von 266. Die nach der Raoult'schen Methode mittelst des Beckmann'schen Apparates [1]) ausgeführten Bestimmungen ergaben indessen viel höhere Zahlen.

Als Lösungsmittel wurde Benzol angewendet. Der wünschenswerthen Controlbestimmung des Moleculargewichts unter Anwendung von Eisessig stellten sich die Löslichkeitsverhältnisse hindernd in Weg. Für die Moleculargewichtsbestimmungen wurde das Filicin durch mehrmaliges Umkrystallisiren bis zu einem constanten Schmelzpunkt von 184,2—184,7 gebracht und das Benzol zweimal umkrystallisirt. Es wurden folgende Zahlen erhalten:

Benzolmenge	Substanz	Erniedrigung des Gefrierpunkts	Moleculargewicht
22,71 g	0,9320 g	0,313°	642
—	1,4951 g	0,493°	654

1) Zeitschr. f. physikalische Chemie. II. Bd. 1888. S. 638.

Zwei Verbrennungen ergaben:

Präparat I. Filicin von Merck mehrmals umkrystallisirt. Schmelzunkt 184.

0,2300 Substanz gaben 0,5412 CO_2, entsprechend 0,1476 C = 64,17 roc., und 0,1285 H_2O, entsprechend 0,0143 H = 6,22 Proc.

Präparat II. Eine Quantität der aus reinstem Filicin dargestellten iure wurde in Aether gelöst und der langsamen Krystallisation überssen. Von der nach einigen Tagen ausgeschiedenen Substanz (Schmelzinkt 184,5) gaben 0,1929 g bei der Verbrennung 0,4536 CO_2, entspreiend 0,1237 C = 64,13 Proc., und 0,1061 H_2O, entsprechend 0,0118 H = 6,12 Proc.

Diese Zahlen [1]) führen, mit den Ergebnissen der Moleculargewichtsestimmungen zusammengehalten, zu der Formel $C_{35}H_{40}O_{12}$.

	Ber.	I.	II.	Mittel
C	64,42	64,17	64,13	64,15
H	6,14	6,22	6,12	6,17

Gef. Moleculargewicht 642 und 654. Ber. für $C_{35}H_{40}O_{12}$ 652.

Die Moleculargewichtsbestimmung der Filixsäure, d. h. des amorphen lydrats gab folgende Resultate:

Benzolmenge	Substanz	Erniedrigung des Gefrierpunkts	Moleculargewicht
22,97 g	1,0887	0,350°	663
—	1,0941	0,334°	699

Gef. Moleculargewicht 663 und 699. Ber. für $C_{35}H_{42}O_{13}$ 670.

Bei Verbrennungen verschiedener Präparate der Filixsäure, die sämmtch durch Lösen des Filicins in verdünnter Natronlauge und Fällen mit alzsäure dargestellt waren, wurden nachstehende Zahlen erhalten:

Präparat I. 0,1502 Substanz gaben 0,3450 CO_2, entsprechend ,0941 C = 62,65 Proc., und 0,0828 H_2O, entsprechend 0,0092 H = .13 Proc.

Präparat II. 0,1406 Substanz gaben 0,3242 CO_2, entsprechend .0884 C = 62,87 Proc., und 0,0781 H_2O, entsprechend 0,0087 H = 18 Proc.

---

1) Die Uebereinstimmung mit früher gefundenen Zahlen ist eine befriedigende. uck fand bei 4 Verbrennungen als Mittel 64,18 Proc. C und 6,44 Proc. H, Graowski (G. scheint nur eine Analyse gemacht zu haben) 64,0 Proc. C und Proc. H. Etwas abweichend sind die Resultate von Daccomo: 63,85 Proc. und 6,52 Proc. H. Die von Daccomo analysirte Substanz ist indessen kaum nügend rein gewesen, da der Schmelzpunkt zu 179—180 angegeben wird. Die erck'sche „Filixsäure", die in der Regel diesen Schmelzpunkt zeigt, enthält noch ras Fett.

0,1775 Substanz gaben 0,4055 CO_2, entsprechend 0,1106 C = 62,31 Proc., und 0,0929 H_2O, entsprechend 0,0103 H = 5,80 Proc.

0,2508 Substanz gaben 0,5725 CO_2, entsprechend 0,1561 C = 62,24 Proc., und 0,1328 H_2O, entsprechend 0,0147 H = 5,86 Proc.

Präparat III. 0,2044 Substanz gaben 0,4693 CO_2, entsprechend 0,1279 C = 62,57 Proc., und 0,1102 H_2O, entsprechend 0,0122 H = 5,96 Proc.

	Ber. für $C_{35}H_{42}O_{13}$	I.	II.			III.	Mittel
C	62,69	62,65	62,87	62,31	62,24	62,57	62,53
H	6,27	6,13	6,18	5,80	5,86	5,96	5,98

Dass die Wasserstoffzahlen etwas niedrig ausfallen, dürfte auf eine gleichzeitig mit der Hydratation stattfindende Bildung von Nebenproducten zurückzuführen sein. Wie schon früher hervorgehoben, wird die Filixsäure durch Alkalien leicht zersetzt. Eine alkalische Lösung fängt schon nach einigen Stunden — oder beim Erwärmen sogleich — an, eine dunklere Farbe anzunehmen, unter Bildung von wasserstoffärmeren Zersetzungsproducten (Luck's „Filipelosinsäure“), die sich nicht wieder in das krystallinische Filicin überführen lassen (vgl. S. 5). Eine schädliche Alkaliwirkung lässt sich aber bei der Darstellung der Filixsäure nicht leicht vermeiden, weil das Filicin sich in der Kälte erst bei Ueberschuss von Alkali löst. Versuche, durch die milder wirkenden Erdalkalien eine grössere Annäherung zu den theoretischen Zahlen zu erreichen, führten nicht zum Ziel. Die unter Anwendung von Kalk- oder Barytwasser erhaltenen Producte hatten eine wechselnde Zusammensetzung und standen bezüglich des Kohlenstoffgehaltes meistens in der Mitte zwischen Anhydrid und Säure. Ammoniak rief zu leicht tiefere Zersetzungen hervor.

Durch die Lösung des Filicins in Alkalien scheint, obgleich in sehr beschränktem Maasse, ein Eintreten in das Molekül von schwer wieder zu entfernendem Alkali stattzufinden, denn die Filixsäure konnte nie absolut aschenfrei erhalten werden. Selbst nach mehr als 12stündigem Behandeln des nassen Säureniederschlages mit verdünnter Salzsäure und trotz des sorgfältigsten Auswaschens blieben nach den Verbrennungen immer noch Spuren einer alkalischen Asche im Schiffchen zurück. Die Aschenmenge war indessen stets so gering (einige Zehntel Milligramm auf 0,2 g Substanz), dass sie bei der Berechnung der Analysen keine Berücksichtigung verdient.

Die physiologischen Wirkungen der Filixsäure.

I. Wirkungen beim Frosch.

Die Wirkungen der Filixsäure am Frosch betreffen das Centralnervensystem, das Herz und die Skeletmusculatur.

Nach der subcutanen Injection einer schwach alkalischen Lösung der Säure in Natriumcarbonat treten die Vergiftungserscheinungen nicht sehr rasch auf, sondern das Thier bleibt in der Regel zunächst unverändert. Erst nach einiger Zeit macht sich eine motorische Schwäche bemerkbar, die sich dann rasch weiter ausbildet. Hierbei leiben die Bewegungen coordinirt, das Thier zeigt keine Gleichewichtsstörung und bemüht sich, so lange die Kräfte noch ausichen, sich wieder umzudrehen, wenn es in die Rückenlage ge:acht wird.

Nachdem die Lähmung ausgebildet ist, stellen sich vereinzelte nfälle kurzdauernder fibrillärer Zuckungen der Skeletmuskeln ein; lten kommen schon früher leichte krampfhafte Erscheinungen zum)rschein. Nach Aufhören dieses Krampfzustandes ist kein Lebensichen mehr zu bemerken. Diese fibrillären Zuckungen fehlen selten .nz, treten zuweilen nur an den Zungenbeinmuskeln auf, sind aber der Regel über fast alle quergestreiften Muskeln verbreitet.

Wird jetzt das Herz blossgelegt, so findet man es stark diastoch erweitert; der Ventrikel macht nur noch einige seltene, unregelässige Bewegungen und nach kurzer Zeit tritt vollständiger Herzllstand ein.

Als Illustration des zeitlichen Verlaufes der Vergiftung sei folndes Versuchsprotokoll angeführt:

Versuch I. Rana temporaria. Mai.

5 h. 42 m. 3 mg Filixsäure in den Bauchlymphsack injicirt.
6 h. 2 m. Leichte Unruhe. Umherspringen in der Glocke.
6 h. 50 m. Keine Vergiftungserscheinungen.
7 h. 7 m. Anfangende Schwäche.
7 h. 10 m. Rasche Entwicklung der Lähmung. Das Thier kann sich a der Rückenlage nicht umdrehen. Athmungsbewegungen vorhanden, rlangsamt.
7 h. 15 m. Die Lähmung fast vollständig.
7 h. 25 m. Lebhafte fibrilläre Zuckungen von 1 Min. Dauer.
7 h. 27 m. Stillstand des Herzens, auch der Vorhöfe. Die Muskeln rharren nach dem Tode in halb contrahirtem Zustand.

Der Vergiftungsverlauf zeigt übrigens erhebliche zeitliche Schwanıngen, wahrscheinlich wegen ungleichmässiger Resorption. Aus einer ossen Versuchsreihe ergiebt sich, dass Gaben von 6—7 mg durchhnittlich nach $1/2$—$3/4$ Stunde den Tod herbeiführen, solche von 2 mg st nach 12 oder mehreren Stunden. Die kleinste tödtliche Gabe war i Rana temporaria 2 mg. Nach kleineren Gaben (1 mg) trat nur

motorische Schwäche ein. Bemerkenswerth ist in diesen Fällen die Entleerung reichlicher Mengen von Darminhalt, gleichsam als ob es sich um einen Durchfall handelte.

Rana esculenta zeigte, sowohl was die Allgemeinvergiftung, wie die Herzwirkung betrifft, eine grössere Wiederstandskraft gegen die Filixsäure wie Rana temporaria, aber nur insofern, als die Vergiftungserscheinungen sich langsamer entwickelten. In Bezug auf die Grösse der tödtlichen Gabe schien kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Froscharten vorhanden zu sein.

Die vorstehenden Angaben haben aber nur Geltung unter der Bedingung, dass eine frisch zubereitete Lösung angewendet wird. Beim Stehen nehmen alkalische Filixsäurelösungen nach wenigen Tagen allmählich eine rothbraune Färbung an und verlieren bedeutend an Giftigkeit. Alte, dunkelbraune Lösungen riefen oft, in sonst tödtlichen Gaben injicirt, die für Filixsäure charakteristischen Erscheinungen überhaupt nicht mehr hervor. Zuweilen trat nach der Injection derartig veränderter Lösungen neben einer geringen Unruhe eine lebhafte Steigerung der Hautsecretion ein, so dass die Frösche, wie nach einer kleinen Veratringabe, vollständig in Schaum eingehüllt wurden.

Wird die Filixsäure direct in das Blut hineingebracht, so tritt die Wirkung sehr schnell auf.

Injection von 5 mg in Form 1 proc. Lösung in die Vena abdominalis rief momentan Herzstillstand hervor, die Lähmung war ein paar Minuten später ausgebildet und die fibrillären Zuckungen zeigten sich nach etwa 5 Minuten. Nach Einspritzung von 1 mg (0,1 ccm einer 1 proc. Lösung) erfolgte gleich Herzstillstand. Einige Minuten nachher fing das Herz wieder zu arbeiten an, es bildete sich eine unvollständige Lähmung aus und eine langsame Erholung erfolgte. — Die Nerven und, beim curarisirten Thier, die quergestreiften Muskeln reagiren nach Eintritt der Lähmung oder nach dem Tode der Frösche dem Inductionsstrom gegenüber bei etwa demselben Rollenabstand, wie vor der Vergiftung. Die Lähmung ist demnach eine centrale.

Die fibrillären Zuckungen traten beim curarisirten Thier nicht auf, fehlten nach der einseitigen Durchschneidung des Plexus ischiadicus in der betreffenden Extremität, während Unterbindung einer Art. iliaca auf sie keinen Einfluss hatte; diese haben also ihre Ursache in einem unmittelbar vor der vollständigen Lähmung des Centralnervensystems auftretenden, aber wieder schnell vorübergehenden Erregungszustand desselben.

Das Blut der durch Filixsäure getödteten Frösche zeigte keine spectroskopischen Veränderungen.

Es wurde schon erwähnt, dass die Muskeln nach der Filixsäurevergiftung dem Inductionsstrom gegenüber etwa die frühere Erregbarkeit behalten. Auch die Empfindlichkeit für galvanische Oeffnungs- und Schliessungsschläge erleidet keine wesentliche Veränderung, und die Zuckungscurve weist, mit Ausnahme einer kleinen und nicht constanten Verlängerung des absteigenden Schenkels (Verkürzungsrückstand), keine Abweichungen von der normalen Form auf. Die quergestreiften Muskeln scheinen demnach bei oberflächlicher Betrachtung von der Filixsäure ziemlich unbeeinflusst zu bleiben.

Eine genauere Untersuchung nach den von Dreser in seiner Abhandlung [1]): „Ueber die durch pharmakologische Agentien bedingten Veränderungen der Arbeitsgrösse und der Elasticitätszustände des Skeletmuskels" angegebenen Gesichtspunkten ergiebt aber, dass die Filixsäure ein energisches Muskelgift ist. Nach Dreser sind genügende Aufschlüsse über die eventuellen Veränderungen der Elasticität und der Leistungsfähigkeit des Muskels zu erlangen durch die Untersuchung der Dehnungscurve 1. des ruhenden unvergifteten, 2. des thätigen unvergifteten, 3. des vergifteten ruhenden und 4. des vergifteten thätigen Muskels, und zwar am lebenden Thier bei erhaltener natürlicher Circulation.

Bei der Filixsäurevergiftung tritt aber die volle Wirkung sowohl auf das Centralnervensystem, wie auf die Skeletmuskeln erst gleichzeitig mit der Lähmung des Herzens ein. Um zu erkennen, was in Bezug auf die Muskelwirkung der Filixsäure und was der Blutleere zuzuschreiben sei, war es daher nothwendig, noch den Einfluss der Aufhebung der Circulation auf den ruhenden und den arbeitenden Muskel mit in Betracht zu ziehen.

Für den ruhenden Muskel liegen schon diesbezügliche Untersuchungen von Boudet [2]) vor. Boudet fand nach Unterbinden der Aorta oder Abschneiden des Herzens in der ersten halben Stunde keine Elasticitätsveränderung. Auf diesen Satz Boudet's hin machte ich zunächst ohne Weiteres Versuche mit der Filixsäure und fand, dass die Elasticität herabgesetzt, resp. die Dehnbarkeit vergrössert wurde. Unter diesen Umständen schien es mir doch geboten, die Boudet'schen Versuche sicherheitshalber zu controliren. Ich fand dabei nach Aufheben der Circulation eine etwa ebensogrosse Abnahme der Elasticität, und zwar trat die vergrösserte Dehnbarkeit schon wenige Minuten nach dem Umschnüren oder Entfernen des Her-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVII. Bd. 1890. S. 50.

2) Sur l'élasticité musculaire. Thèse. Paris 1880. p. 36—38.

zens ein. Die Elasticitätsveränderung trat bald mehr, bald weniger deutlich hervor. Der grösste gefundene Unterschied zwischen dem normalen und dem blutleeren, resp. unter dem Einfluss der Filixsäure stehenden Muskel kann aus den zwei gleich anzuführenden Versuchen ersehen werden. Sowohl bei diesen, wie bei den weiter unten angeführten Muskelversuchen wurde das von Dreser in seiner oben citirten Arbeit beschriebene Verfahren genau befolgt; behufs der Versuchstechnik wird daher auf diese Abhandlung hingewiesen.

Bei einer Anzahl Muskelversuche wurde mir die werthvolle Unterstützung Dreser's zu Theil, wofür ich ihm hier meinen besten Dank abstatte.

Für die Dehnungsversuche wurde immer der M. gastrocnemius benutzt.

Dehnungscurven des ruhenden Gastrocnemius von Rana temporaria.

Versuch II.			Versuch III.		
Gewicht in Grammen	Normal-beobachtung Gastrocnem. dextr.	0,012 Filixsäure. Lähmung vollständig. Herzstillstand. Gastrocnem. sin.	Gewicht in Grammen	Normalbeobachtung Gastrocnem. dextr.	15 Minuten nach dem Umschnüren des Herzens. Gastrocnem. sin.
10	6,3	7,4	10	5,5	6,6
20	10,2	12,1	20	9,1	11,6
30	13,0	16,0	30	11,9	15,4
40	15,2	19,0	40	14,0	18,4
50	17,2	21,4	50	15,7	21,2
60	18,9	23,5	60	17,5	23,4
70	20,3	25,4	70	18,8	25,1
80	21,5	26,9	80	20,4	26,7
90	22,5	28,6	90	21,6	28,2
100	23,4	29,7	100	22,4	29,4

Wurde die Elasticität des Muskels am vergifteten Thier bei noch bestehender Herzaction geprüft, so zeigte sich nur selten eine Zunahme der Dehnbarkeit. Die Filixsäure hat demnach keinen ausgesprochenen selbständigen Einfluss auf die Dehnungscurve des ruhenden Froschmuskels.

Die Aenderung der Arbeitsleistung des Muskels durch Filixsäure geht aus folgenden Versuchsbeispielen hervor:

Versuch IV. Rana temporaria. Elektroden direct auf den Muskel applicirt. p = Belastung in Grammen. h = Hubhöhe. $p \times h$ = Arbeitsgrösse.

Gastrocnem. dextr. Normalbeobachtung			Gastrocnem. sin. 13 mg Filixsäure. Anfang des Versuchs 10—15 Min. nach d. fibrillären Zuckungen		
p	h	p×h	p	h	p×h
100	41,4	4140	100	8,1	**810**
200	37,6	7520	200	1,0	200
300	34,6	10380	Bei Annäherung der Rollen konnten noch 300 g ein wenig gehoben werden.		
400	31,0	12400			
500	29,5	14750			
600	25,7	15420			
700	23,3	**16310**			
800	20,3	16240			
900	16,6	14940			
1000	11,9	11900			
1100	4,9	5390			
1200	0,8	960			

Versuch V. Rana temporaria. Elektroden direct auf den Muskel applicirt.

Gastrocnem. dextr. Normalbeobachtung			Gastrocnem. sin. 7 mg Filixsäure. Anfang des Versuchs 7 Min. nach dem Herzstillstand		
p	h	p×h	p	h	p×h
100	42,7	4270	100	40,5	4050
200	40,2	8040	200	33,4	6680
300	36,5	10950	300	29,1	8730
400	33,0	13200	400	23,9	**9560**
500	30,6	15300	500	1,5	750
600	26,4	15840			
700	23,0	**16100**			
800	18,5	14800			
900	13,5	12150			
1000	5,9	5900			
1100	2,7	2970			

Versuch VI. Rana temporaria. Reizung vom N. ischiad. aus.

Gastrocnem. dextr. Normalbeobachtung			Derselbe Muskel nach 2 Min. Ruhe			$6^{1}/_{2}$ mg Filixsäure. Anfang des Versuchs bei noch bestehender schwacher Circulation			Nach etwa 10 Min. Ruhe wird derselbe Muskel wieder geprüft		
p	h	p×h	p	h	p×h	p	h	p×h	p	h	p×h
100	46,4	4640	100	46,2	4620	100	40,3	4030	100	4,3	**430**
200	38,6	7720	200	42,1	8420	200	36,2	7240	200	1,2	240
300	34,2	10260	300	35,4	10620	300	32,3	9690			
400	31,7	12680	400	32,0	12800	400	25,1	**10040**			
500	27,7	**13850**	500	26,7	**13350**	500	4,1	2050			
600	18,6	11160	600	19,5	11700						
700	16,6	11620	700	12,0	8400						
800	13,7	10960	800	7,4	5920						
900	4,6	4140	900	3,5	3150						
1000	2,2	2200	1000	1,1	1100						
1100	1,0	1100									

Die oben stehenden Versuche zeigen, dass die Arbeitsgrösse und die absolute Kraft des Muskels bei der Filixsäurevergiftung stark herabgesetzt werden. Es tritt sehr schnell eine hochgradige Ermüdung ein. Der normale Froschmuskel vermag, wie aus Versuch VI zu ersehen ist, nachdem er einmal die Gewichtsreihe von 100 g ab

bis zu der Belastung gehoben hat, die seiner absoluten Kraft entspri kurze Zeit nachher wieder etwa die gleiche Arbeit zu leisten, währ der vergiftete Muskel nach einer grösseren Anstrengung nur ei Bruchtheil der normalen Kraft besitzt und nicht mehr erholun fähig ist. In seltenen Fällen verlor der Muskel nach einer grösse Anstrengung sogar vollständig das Contractionsvermögen und reag selbst im unbelasteten Zustand nicht mehr auf den elektrischen R Waren die Elektroden auf den N. ischiadicus angebracht, dann bl der zum Versuch angewendete Muskel, Gastrocnemius, bei der Str schliessung bewegungslos, während die anderen vom N. ischiadi versorgten Muskeln sich lebhaft contrahirten.

Die hier beschriebene Muskelwirkung hat nicht i Ursache in einer mangelhaften oder fehlenden Blutzufuhr, sond ist durch die Filixsäure selbst bedingt. Das Umbinden Herzens verursacht beim Frosch innerhalb der ersten Stunde ke sehr beträchtliche Veränderung der Dehnungscurve des arbeiten Muskels und ruft nie eine derartige hochgradige Erschöpfung her wie sie bei der Filixsäurevergiftung zu Stande kommt. Folge Versuchsprotokolle zeigen dieses:

Versuch VII. Rana temporaria.

Gastrocnem. dextr. Normalbeobachtung			Gastrocnem. sin. 10 Min. nach dem Verbluten		
p	h	p×h	p	h	p×h
100	48,5	4850	100	46,5	4650
200	42,5	8500	200	41,9	8380
300	39,0	11700	300	38,6	11580
400	35,9	14360	400	34,8	13920
500	33,4	16700	500	32,2	16100
600	30,5	18300	600	29,2	17520
700	27,5	19250	700	25,5	**17850**
800	24,2	**19360**	800	21,7	17360
900	20,7	18630	900	17,2	15480
1000	15,9	15900	1000	11,1	11100
1100	10,3	11330	1100	4,9	5390
1200	4,0	4800	1200	0,9	1080

Versuch VIII. Rana tempora

Gastrocnem. dextr. Normalbeobachtung			Gastrocnem. si 40 Min. nach A schnüren des He		
p	h	p×h	p	h	p:
100	39,2	3920	100	39,3	3
200	34,0	6800	200	34,3	6
300	31,3	9390	300	30,0	9
400	27,6	11040	400	25,8	1(
500	22,4	11200	500	21,7	**10**
600	21,1	12660	600	17,2	1(
700	18,2	**12740**	700	8,7	6
800	13,6	10880	800	0,9	
900	9,3	8370			
1000	2,9	2900			

Von Seite des Herzens machen sich bei der Filixsäureve tung Erscheinungen bemerkbar, die theils als eine Muskelwirkun deuten sind, theils auf Innervationsstörungen zurückgeführt we müssen. Nach der subcutanen Injection von einigen Milligramm in der Regel erst eine leichte Beschleunigung der Herzaction w.

zunehmen. Dann tritt, bevor der Frosch noch sonst Lähmungserscheinungen zeigt, eine Veränderung des Contractionsmodus ein, indem die Diastolen unvollständig werden. Nach jeder Contraction erschlafft das Herz nur langsam; es verharrt in blassem, halbsystolischem Zustand und ist bei der wieder eintretenden Zusammenziehung noch nicht genügend erweitert. Diese Erscheinung, die uns am Skeletmuskel als Verkürzungsrückstand begegnete, tritt am Herzen als Verkleinerung des Pulsvolumens sehr prägnant zu Tage (vgl. Versuch IX weiter unten).

Beim Skeletmuskel ist die Verlängerung des absteigenden Schenkels der Zuckungscurve oft das erste Zeichen der anfangenden Erschöpfung. In ähnlichem Sinn darf der analoge Zustand am Herzen als Zeichen einer Ermüdung aufgefasst werden.

Wenn im weiteren Verlauf der Vergiftung das Thier anfängt gelähmt zu werden, schreitet auch die Herzwirkung weiter. Die Diastolen werden ausgiebiger, so dass das Pulsvolumen wieder die normale Grösse erreicht, und gleichzeitig wird die Herzaction arhythmisch, indem bald längere Pausen eintreten, bald mehrere Schläge schnell nach einander folgen. Der endliche diastolische Stillstand kann in zweierlei Weise eintreten: entweder werden die Contractionen immer schwächer (das Pulsvolumen nimmt zum zweiten Male ab, aber jetzt wegen ungenügender Zusammenziehung) und sind zuletzt nur als schwache peristaltische Wellen sichtbar, oder das Pulsvolumen bleibt bis zum Stillstand gross, während die Herzpausen immer länger werden. Im ersten Fall dürfte der Stillstand hauptsächlich auf Muskellähmung, im zweiten auf Lähmung der automatischen Centren beruhen. Man findet dementsprechend das Herz nach dem Tode bald vollständig unerregbar, wie der Skeletmuskel nach einer grösseren Arbeitsleistung zuweilen war, bald können durch mechanische oder elektrische Reize noch schwache Bewegungen ausgelöst werden.

Am William'schen Apparate verhält sich das Herz wesentlich in der gleichen Weise wie in situ. Wie bei anderen muskellähmenden Giften hat auch bei der Filixsäurevergiftung das isolirte Herz Neigung zum Durchlassen des Blutes.

Die absolute Kraft wird schon früh bedeutend herabgesetzt (z. B. von 42 cm auf 19 cm), um bei schnellem Entgiften annähernd die frühere Höhe zu erreichen.

Die locale Application einer Atropinlösung ruft, wenn die injicirte Filixsäuremenge nicht zu gross war, an dem schon stillstehenden Herzen wieder Contractionen hervor. Die in dieser Weise erzeugten Systolen sind oft lange anhaltend, doch nicht sehr ausgiebig und er-

Versuch IX. Temporariaherz am William'schen Apparat. 15 bis 20 ccm Blutmischung in den Apparat eingefüllt.

Zeit	Pulse in 30 Sec.	Puls-volumen	Bemerkungen
3 h 27 m	17	3,8	
3 h 30 m	16	3,7	
3 h 32 m	16	3,7	
3 h 34 m	16	3,8	
3 h 35 m	—	—	$3^1/_2$ mg Filixsäure.
3 h 36 m	16	3,6	
3 h 38 m	19	2,9	Herz erschlafft in der Diastole nicht vollständig.
3 h 39 m	19	2,3	
3 h 40 m	19	2,2	
3 h 41 m	17 – 18	2,8	
3 h 44 m	16—17	2,8	
3 h 47 m	—	-	$3^1/_2$ mg Filixsäure.
3 h 48 m	16 – 17	2,7	
3 h 50 m	17—18	2,3	
3 h 52 m	17 – 18	2,2	
3 h 54 m	18—19	1,9	
3 h 55 m	18	1,7	
3 h 57 m	—	1,5	Das Herz fängt an zu bluten. Contractionen arhythmisch. Die Diastolen werden vollständiger.
4 h 1 m	11	3,8	
4 h 4 m	11	3,9	
4 h 9 m	—	3,7	
4 h 18 m	16	3,7	
4 h 30 m	—	—	Frequenz sehr wechselnd, bald grosse Pausen, bald eine Reihe schneller Contractionen.
4 h 34 m	8	3,4	
4 h 39 m	—	.	$3^1/_2$ mg Filixsäure.
4 h 41 m	8	4,2	
4 h 43 m	9	1,7	Unvollständige Ventrikelcontractionen.
4 h $43^1/_2$ m	—	0,4	
4 h $44^1/_2$ m	14	0,1	
4 h 45 m	—	—	Stillstand, der durch Entgiften nicht aufgehoben wird. Herz unerregbar.

reichen nur selten die Hälfte der normalen Frequenz. Diese Atropinwirkung tritt nur deutlich hervor bei Application direct auf das Herz und bleibt aus oder zeigt sich nur im geringen Grade am isolirten Herz, oder wenn das Atropin subcutan injicirt wird.

Vagusdurchschneiden hat auf den Stillstand keinen Einfluss.

II. Wirkungen beim Warmblüter.

Die tödtliche Gabe der Filixsäure am Kaninchen ist bei Injection einer schwach alkalischen Lösung direct in das Blut 0,09—0,10 g. Das Vergiftungsbild bietet, wenn man von der beim Kaninchen nicht leicht controlirbaren Beeinflussung des Grosshirns absieht, seitens des Centralnervensystems im Ganzen die gleichen Symptome dar, wie sie

am Menschen bei den Vergiftungen mit dem ätherischen Extracte beobachtet wurden und wie sie Quirll bei seinen „Untersuchungen über die Wirkung des Extractum Filicis maris“ am Kaninchen beschrieben hat.

Die Kaninchen zeigen gleich nach der intravenösen Injection von etwa 0,1 g Filixsäure eine hochgradige Erschlaffung, die sich in den meisten Fällen in ihrem Verlauf deutlich als eine aufsteigende Rückenmarkslähmung kennzeichnet. Bald kommt zu der Lähmung eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit, so dass die Thiere bei dem geringsten Reiz heftig zusammenzucken. Nach kurzer Zeit stellen sich leichte, spontane, sich allmählich über sämmtliche Körpermuskeln verbreitende Zuckungen ein, die nach und nach zu anhaltenden universellen Krampfanfällen zusammenschmelzen. Die Krämpfe erreichen zuweilen die Höhe eines heftigen Tetanus (Opisthotonus, Starre des ganzen Körpers mit aufgehobener Respiration). Im weiteren Verlauf der Vergiftung nimmt die Lähmung rasch zu, das Kaninchen liegt schlaff auf der Seite, athmet wegen der fortschreitenden Lähmung mit Mühe und unter Benutzung aller accessorischen Respirationsmuskeln, und der Tod tritt schliesslich $^1/_2$—1—1 $^1/_2$ Stunden nach der Vergiftung ein.

Kurz vor dem Tode wird das Thier in der Regel von einem der oben beschriebenen, dem Strychnintetanus ähnlichen Krampfparoxysmen befallen, oder der Exitus folgt, wie beim Frosch, unmittelbar nach einem Anfall nur fibrillärer Zuckungen.

Herzlähmung tritt etwa gleichzeitig mit der vollständigen allgemeinen Lähmung ein. Das Herz schlägt zwar gewöhnlich noch, nachdem keine Athmungsbewegungen mehr vorhanden sind, steht aber, selbst wenn sofort energische künstliche Respiration eingeleitet wird, nachdem es ein paar Minuten (wie der Kymographionversuch zeigt) sehr unregelmässig gearbeitet hat, definitiv still.

Der Blutdruck hält sich fast bis zum Tod unverändert oder geht sogar, wenn die Dyspnoe gegen Ende besonders hochgradig wird, etwas in die Höhe. Die Krampfanfälle sind ebenfalls von Blutdruckerhöhung begleitet.

Nach intravenöser Injection von kleineren, nicht unmittelbar tödtenden Filixsäurequantitäten, z. B. von 0,06 g, werden die Thiere nicht eigentlich gelähmt und zeigen auch keine oder fast keine krampfhaften Erscheinungen, sondern sind nur matt und kraftlos, bewegen sich ungern, fressen nicht, magern stark ab und gehen meistens nach mehreren Tagen an allgemeiner Erschöpfung zu Grunde.

Bei stomachaler Application ist die tödtliche Gabe etwa 0,50 g. Die Filixsäure wird vom Darmkanal aus sehr langsam resorbirt, so

dass die Thiere sich in den ersten 12—20 Stunden nach der Eingabe völlig wie normal verhalten.

Das erste Zeichen der beginnenden Vergiftung ist gewöhnlich Schwäche der hinteren Extremitäten. Der ganze Verlauf der Vergiftung ist sonst wie bei der Injection des Giftes in das Blut, nur viel mehr protrahirt und mit dem Unterschiede, dass die Krämpfe nicht besonders ausgesprochen sind. Ferner treten starke Durchfälle auf, wodurch die Analogie mit den Filixextractvergiftungen am Menschen eine vollkommene wird.

Der Tod erfolgt nach einer Gabe von 0,5 g Filixsäure (in Gummischleim vertheilt) in der Regel binnen 24—48 Stunden.

Das Filixextract wirkt am Kaninchen wie die Filixsäure, aber meistens etwas schneller. Wird indessen die Filixsäure statt mit Gummi in Olivenöl gelöst gegeben, so verschwindet dieser Unterschied.

Bei der Section findet man die Mesenterialvenen stark gefüllt und Magen mit Darm hyperämisch; selten kommen kleine streifenförmige submucöse Extravasate vor. Die Magen-Darmschleimhaut ist in der Regel gelockert oder (im Cöcum) sogar gallertartig geschwollen. Darminhalt dünnflüssig. In anderen Organen sind keine besonderen Veränderungen zu bemerken. Nach der intravenösen Injection beschränken sich die Magen-Darmveränderungen auf eine leichte Blutüberfüllung und sammetartige Schwellung der Schleimhaut. Das Blut ist nach dem Tode auffallend dunkel und dickflüssig; spectroskopische Veränderungen wurden nicht nachgewiesen.

Die Untersuchung des Harns giebt sehr wechselnde Resultate. In vielen Fällen lassen sich keine abnorme Bestandtheile nachweisen. Zuweilen giebt der Harn eine schwache Eiweissreaction und oft ist er stark reducirend. Es ist wahrscheinlich, dass die Reduction zweierlei Ursachen hat, denn beim Erhitzen mit alkalischer Kupferoxydlösung (Mannit-Kupferlösung) verhält sich der Harn theils wie ein gewöhnlicher diabetischer Harn, theils tritt erst beim längeren Kochen plötzlich eine Reduction ein, als ob erst eine gepaarte Verbindung zerlegt werden müsste.

Zuweilen findet man den Harn linksdrehend, was ebenfalls für die Anwesenheit irgend einer gepaarten reducirenden Verbindung (Glykuronsäure?) spricht. Dass Zucker mehrmals wirklich vorhanden war, wurde durch die Darstellung eines krystallinischen, bei 205° schmelzenden Phenylglykosazons nachgewiesen.

Das Filicin brachte, in Gaben von 1,2 und 1,5 g in den Magen gegeben, am Kaninchen keine Vergiftungserscheinungen hervor; es

trat nur ein wenig Durchfall ein, wahrscheinlich nwege Bildung kleiner Mengen Filixsäure in dem alkalischen Darminhalt.

Ob die Ungiftigkeit des Filicins im Vergleich mit der Säure darauf beruht, dass es an und für sich keine toxische Eigenschaften besitzt, oder ob es nur seiner Schwerlöslichkeit in wässerigen Flüssigkeiten wegen unwirksam ist, lässt sich schwer entscheiden. Injectionen von Filicin direct in das Blut, die hierüber Aufschlüsse geben würden, stellt sich die Schwierigkeit entgegen, dass es in keiner für derartige Application geeigneten Flüssigkeit löslich ist. In alkalischen Lösungsmitteln bildet sich aber die Filixsäure.

Ein Versuch, diese Schwierigkeit folgendermaassen zu umgehen, führte nicht zum Ziel. Einem Kaninchen wurde 0,25 g Filicin in Olivenöl in die Arteria cruralis in peripherer Richtung eingespritzt. Es zeigten sich keine Vergiftungserscheinungen, aber nach einigen Tagen wurde die Haut der betreffenden Extremität in grosser Ausdehnung nekrotisch und es fanden sich bei der Section locale Gefässverstopfungen. Das Filicin ist wahrscheinlich hier nicht weiter als bis zu den ersten feineren Gefässen gelangt und da durch Blutgerinnung aufgehalten worden.

Schlussbemerkungen.

Die Filixsäure wird wahrscheinlich für therapeutische Verwendung geeignet sein.

Sie ist im Darmkanal leicht löslich, aber schwer resorbirbar und wird deshalb die Parasiten tödten oder vertreiben können, ohne den Organismus des Wirthes zu schädigen. In dem ätherischen Extract der Farnwurzel kommt sie in höchst wechselnder Quantität vor; die Dosirung wird daher ungenau und Vergiftungen werden deshalb nicht leicht zu vermeiden sein. Die Menge der Filixsäure ist nicht nur in Extracten verschiedener Provenienz wechselnd, sondern auch in demselben Extracte, je nach dem Alter des Präparates. Die frisch zubereiteten Extracte sind, wie die Erfahrung gelehrt hat, die wirksamsten, denn in diesen ist noch die Säure in reichlicher Menge vorhanden. Nach kurzer Zeit fängt die Ausscheidung von krystallinischem Anhydrid an und die Wirksamkeit wird geringer. Die Ansprüche an ein gutes Extract, die man in Lehrbüchern oft antrifft: es muss hellgrün u. s. w. und „gleichmässig mit weissen Körnchen von ‚Filixsäure' durchsetzt sein", geben daher nicht an, dass das Extract gut ist, sondern, dass es gut gewesen ist.

In dem ätherischen Extract kommt die Filixsäure in fettem Oel gelöst vor und ist in diesem Zustand, wie Kaninchenversuche zeigen,

viel leichter resorbirbar, als wenn sie für sich gegeben wird; daher die Erfahrung von Quirll[1]), dass die Giftwirkung des Extracts durch Zusatz von Provenceöl beschleunigt wird. Sehr bemerkenswerth ist in dieser Beziehung die oben mitgetheilte Beobachtung von Freyer (Todesfall 2): Dasselbe Kind, das nach Darreichung von 8 Kapseln zu je 1 g Filixextract und 1 g Ol. Ricini starb, hatte etwa 3 Wochen vorher, „wie es scheint", die doppelte Quantität des ungemischten Extractes „ohne erheblichere Nachwirkung vertragen".

Die Dosirung betreffend finden wir in den Angaben von Rulle (l. c.), der mit dem „Salzsäureniederschlag" (= unreine Filixsäure) an menschlichen Helminthenträgern therapeutische Versuche machte, Anhaltspunkte. Rulle gab seinen Salzsäureniederschlag in Pillen zu je 1 Gran und erzielte, wenn er (mit etwa 3stündigen Intervallen) 3 oder 4 mal 5 Pillen gab — also im Ganzen 0,9—1,2 g —, wie es scheint, regelmässig die Abtreibung des Bandwurms (Botriocephalus latus). Toxische Nebenwirkungen werden nicht erwähnt. Da der oft erwähnte Salzsäureniederschlag nicht aus der reinen Säure bestand, wird es angerathen sein, bei eventueller Anwendung der Filixsäure als Anthelminthicum, mit kleineren Gaben anzufangen. Nach der einmaligen Darreichung von 0,96 g eines nicht näher beschriebenen, der Darstellungsweise nach wahrscheinlich zum weit grössten Theil aus Filixsäure bestehenden Körpers sah Rulle die ersten leichten Vergiftungserscheinungen: „— — — Kolik und Uebelkeit, die allmählich sich steigerte, jedoch nicht zum Erbrechen führte. Die Stirn bedeckte kalter Schweiss, die Gesichtsfarbe war bleich. Alle diese angeführten Erscheinungen verschwanden am Nachmittage."

Die Filixsäure ruft in den soeben erwähnten Gaben beim Menschen Durchfall hervor. Im Fall, dass es zweckmässig erscheint, dennoch ein Abführmittel zu verabreichen, wird es, weil sie in fetten Oelen löslich und in dieser Form leicht resorbirbar ist, geboten sein, das gewöhnlich gebräuchliche Ricinusöl durch irgend ein anderes Laxans zu ersetzen.

1) l. c. S. 20, 21, 22 u. 25.

II.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

89. Ueber das Functionsvermögen der künstlich durchbluteten Niere.

Von

Dr. C. Jacobj,
Assistent des Instituts,

und Dr. W. v. Sobieranski,
z. Z. Assistent am pharmakologischen Institut zu Marburg.

(Mit 2 Abbildungen.)

Der von mir beschriebene Durchblutungsapparat[1]), den ich Hämatisator nennen will, hat den Zweck, die Lebensvorgänge an isolirten, überlebenden Organen zu studiren. An keinem Organ konnte derselbe auf seine Brauchbarkeit so sicher geprüft werden, als an der Niere, da schon bei den geringsten Störungen der Circulationsverhältnisse dieselbe ihre Function ändert oder ganz einstellt. Ich machte es mir daher in den nachfolgenden Versuchen zur Aufgabe, die Lebensvorgänge einer derartig durchbluteten Niere zu untersuchen und namentlich festzustellen, ob dieselbe unter diesen Umständen ein Secret zu liefern im Stande sei, welches als Harn aufgefasst werden darf. Zur Entscheidung der ersten Frage wurde das Verhalten des normalen lebenden Nierengewebes dem indigschwefelsauren und carminsauren Natrium gegenüber herangezogen.

Heidenhain[2]) hat bekanntlich gezeigt, dass, wenn man einem Thiere indigschwefelsaure Natronlösung injicirt, der Farbstoff durch die Nieren unverändert ausgeschieden wird, dabei aber ausschliesslich eine Färbung der Epithelien der Tubuli contorti, sowie der breiten Henle'schen Schleifen bewirkt, während die Glomeruli, sowie das gesammte übrige Gewebe der Niere farblos bleiben,

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVI. Bd. S. 388.

2) Archiv f. Physiologie. IX. Bd. S. 1 ff.; Archiv f. mikroskopische Anatomie. X. Bd. S. 1; Physiologie von Hermann. V. Bd. S. 345.

obgleich das ausgeschiedene Indigo im Lumen der Harnkanälchen von den Tubuli contorti bis in den Ureter sich in krystallinischer oder amorpher Form niedergeschlagen findet. Chrzonszczewski[1]) und Wittich[2]) beobachteten aber, dass das carminsaure Ammon nach intravenöser Injection bei seinem Durchtritt aus dem Blut in die Harnwege im Gegensatz zum Indigo ausschliesslich die Gefässknäule der Glomeruli färbe, dagegen das übrige Gewebe völlig farblos lasse. Da nun die sämmtlichen Zellen eines todten Gewebes ohne Unterschied, sobald sie in Berührung mit einem dieser beiden Farbstoffe kommen, sich diffus färben, so ist in diesen Farbstoffinjectionen ein Mittel gegeben, an den künstlich durchbluteten Nieren die lebenden Gewebe von den abgestorbenen zu unterscheiden.

Blumberg[3]), welcher unter der Leitung von Kobert in Dorpat an isolirten, nach der alten Methode durchbluteten Nieren die Wirkungen verschiedener Gifte auf die betreffenden Gewebe durch mikroskopische Untersuchung der letzteren festzustellen sich bemühte, hat bereits mittelst der Indigo- und Carminfärbung ein Bild von ihrem Lebenszustand zu gewinnen versucht. Er gelangte dabei aber zu dem offenbar auch ihm selbst unerwarteten Resultat, dass sich die gesammten künstlich durchbluteten Gewebe durch indigschwefelsaures Natron diffus blaugrün, durch Carmin diffus roth färbten, und dass daher von einem auch nur annähernd normalen Leben und Functioniren ihrer Zellen keine Rede sein könne. Bei seinen an lebenden Thieren angestellten Controlversuchen fielen dagegen die Färbungen durchgängig so aus, wie sie Heidenhain, Wittich und Chrzonszczewski beschreiben.

Diese Ergebnisse Blumberg's hielten uns nicht ab, die gleichen Versuche sowohl mit meinem Apparat, als auch nach der alten Durchblutungsmethode zu wiederholen, da es einerseits nahe lag anzunehmen, der Umstand, dass Blumberg offenbar die Farbstoffe gleich bei Beginn des Versuches dem Blute zugesetzt hatte, sei mit schuld an der diffusen Färbung, und andererseits zu hoffen war, dass unter den ungleich günstigeren Circulationsbedingungen, welche der Hämatisator herstellt, eine bessere Ernährung der Gewebe und damit zugleich eine der normalen entsprechendere Färbung mit Hülfe des neuen Verfahrens zu erzielen sei.

---

1) Virchow's Archiv. 31. Bd. S. 187 und 35. Bd. S. 158.

2) Archiv f. mikr. Anat. XI. Bd. S. 77.

3) Ueber die vitalen Eigenschaften isolirter Organe. Inaug.-Diss. von J. Blumberg. Dorpat 1889.

Da ich mich selbst bisher mit den Färbungs- und mikroskopischen Untersuchungsmethoden nicht eingehender beschäftigt hatte, Dr. v. Sobieranski aber, welcher gerade in unserem Institut arbeitete, das Jahr zuvor im Laboratorium von Ludwig in Leipzig eingehende Untersuchungen über die Secretion und das Verhalten der in Frage kommenden Farbstoffe in der lebenden Niere angestellt hatte und infolge dessen mit den Methoden wohl vertraut war, so bat ich denselben, sich an meinen Versuchen zu betheiligen, worauf er auch bereitwilligst einging. Die nachfolgend mitgetheilten Durchblutungen sind deshalb von uns gemeinsam ausgeführt worden. Controlversuche mit Farbstoffinjectionen am lebenden Thiere vorzunehmen erschien unnöthig, da Dr. v. Sobieranski, wie erwähnt, schon in Leipzig zahlreiche derartige Versuche angestellt hatte, welche er demnächst zu veröffentlichen beabsichtigt.

Es ergaben dieselben im Wesentlichen die gleichen Resultate, wie sie bereits, soweit es sich um die Färbung mit indigschwefelsaurem Natron handelt, von Heidenhain genau beschrieben sind. Nur konnte v. Sobieranski wiederholt eine schwache Blaufärbung einzelner Glomeruli constatiren. Hinsichtlich der Carminfärbung stimmten seine Ergebnisse mit denen Chrzonszczewski's und Wittich's überein.

Ehe ich zur Beschreibung unserer Durchblutungen übergehe, muss ich noch einiger kleiner Veränderungen Erwähnung thun, welche ich an dem Hämatisator, behufs Vervollkommnung desselben, angebracht habe.

Da der kleine, mir zur Verfügung stehende Wassermotor seine Bewegung, je nach dem Wasserdruck, gelegentlich in sehr erheblicher Weise änderte, das Princip des Apparates in der Form, in welcher ich denselben beschrieben habe, aber eine durchaus gleichmässige Triebkraft voraussetzt, so entstanden häufig Störungen in der Circulation und in der Vertheilung des Druckes im Apparat, infolge deren mehrere Versuche fehl schlugen. Ich kehrte deshalb wieder zu einer früheren Form der Anordnung zurück, die zwar etwas complicirter ist, dafür aber derartige Störungen völlig ausschliesst. Ich führte nämlich das aus der Vene abfliessende Blut (vgl. l. c. S. 391) und die den Kaliapparat passirt habende Luft nicht direct in die das Blut nach dem Reservoir treibende Herzpumpe A zurück, sondern schaltete vor letzterer einen zweiten Pumpballon (A_2) mit ebenfalls 2 Ventilen derart ein, dass derselbe seinen Inhalt hinter dem Ventil a_2 direct in den Ballon (A_1) entleeren konnte. Dieser zweite Ballon (A_2) wurde in den hinteren Winkel der Doppelwippe, wie sie die jener Arbeit beigegebene Photolithographie zeigt, gebracht. Auf diese Weise wurde er jedesmal in dem Augenblick comprimirt, in welchem der Ballon (A_1) sich erweiterte. Während der Compression von A_1 aber saugte A_2 das Blut aus der Vene an. Durch diese Anordnung konnte ein Ueberschuss an negativem Druck in dem Ballon A_2 und der das venöse Blut aus dem Organ abführenden Leitung erzeugt werden, welcher vorübergehende Störungen in der Bewegung des Wassermotors unschädlich machte. Um aber unter diesen Bedingungen den Druck in der Vene des Organs stets auf Null zu erhalten, brachte ich hinter der Ein-

trittsstelle der Luftcirculation in das venöse System, also an der Stelle, wo sich auf der schematischen Zeichnung hinter *J* die beiden Pfeile befinden, ein durch den Aussendruck der Luft sich regulirendes Ventil an. Dasselbe besteht aus zwei 3 cm langen, 1 cm breiten dünnen Gummilamellen, die platt aufeinanderliegend an ihren Längsseiten vereinigt sind, auf den Querseiten aber je in einen kleinen Schlauch enden, wie sie Fig. 1 im horizontalen, Fig. 2 im verticalen Querschnitt zeigt. Es ist klar, dass, sobald der Druck bei *a* unter Null sinkt, die beiden Lamellen durch den Luftdruck aufeinandergepresst werden und ein weiteres Ansaugen von *b* aus verhindern; sobald aber der Druck bei *b* auch nur um ein Geringes über Null steigt, wird der die Platten zusammenpressende Luftdruck überwunden, und die Flüssigkeit tritt nach *a* durch. Auf diese Weise ist ein abnormer Druck in der Vene des Organs sowohl nach der positiven, wie nach der negativen Seite verhindert, und eine manuelle Regulirung, wie sie am Apparat bisher nöthig war, ist überflüssig geworden. Hat man jetzt die Circulation einmal in Gang gesetzt und die Pulsschwankung sowie die Temperatur regulirt, so kann der Apparat, sofern das Organ nicht blutet, ohne besondere Aufsicht längere Zeit sich selbst überlassen werden; es wird, selbst wenn sich die Durchflussgeschwindigkeit durch das Organ ändert, oder der Motor einmal langsamer oder schneller läuft, eine Störung in der Circulation nicht mehr eintreten können.

Fig. I.

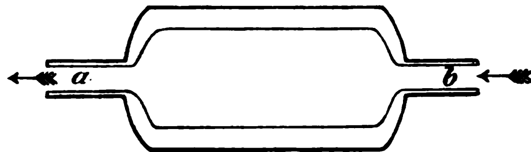


Fig. II.



Unsere Versuche wurden ausschliesslich an frischen Hundenieren in folgender Weise ausgeführt. Aus einer in die Carotis des Thieres eingeführten Canüle liessen wir die zum Füllen des Apparates erforderliche Blutmenge (meist 300—400 ccm) ausfliessen, klemmten das Gefäss wieder ab und stellten mit dem aufgefangenen, gut defibrinirten und colirten u n v e r d ü n n t e n Blute den Apparat zur Aufnahme des Organs völlig fertig. Sodann entzogen wir dem Thiere von Neuem so viel Blut, bis es völlig bewusstlos war. Jetzt wurde die Bauchhöhle durch einen Schnitt in der Linea alba geöffnet, bei noch erhaltener Circulation die Niere durch Massenligaturen mit der Fettkapsel von der Umgebung getrennt, die Arterie und Vene präparirt, die zum Abbinden der centralen Gefässenden und zum Einbinden der Canülen nöthigen Ligaturen vorbereitet, sowie der Ureter mit einer Canüle versehen. War dies Alles geschehen, so liessen wir das Thier entweder schnell völlig verbluten,

oder es wurden bei noch erhaltenem Leben, nach centraler Unterbindung der Nierengefässe, in das periphere Ende derselben die Canülen eingebunden, die der Arterie mit Blut gefüllt und nun schnell die Niere völlig losgetrennt und in den Apparat eingeschaltet. Bei dieser Art des Verfahrens gelang es, die Zeit der Stromunterbrechung gegenüber den Versuchen von Munk[1]), sowie Blumberg (l. c.) noch um 5—10 Minuten herabzusetzen. Im Apparat durchströmte sofort ein absolut arterialisirtes Blut das Organ, welches sehr schnell seine normale Farbe und Consistenz wieder annahm.

Zur Färbung der Nieren wurde indigschwefelsaures oder carminsaures Natrium angewandt. Ersteres war von Maschka, letzteres von Sobieranski selbst hergestellt und hat, dem bisher zu diesen Zwecken benutzten carminsauren Ammon gegenüber, den Vortheil, dass es von den allen Ammonsalzen zukommenden Nebenwirkungen frei ist.

Nach den durch Sobieranski gemachten Erfahrungen eignen sich zur Selbstfärbung der Gewebe am besten die auf folgende Weise dargestellten Lösungen.

1. Indigschwefelsaure Natriumlösung. Es werden 0,2 g Indigcarmin in 150 ccm destillirtem Wasser gelöst und der filtrirten Lösung 50 ccm einer 0,7 proc. Kochsalzlösung zugesetzt. Die Mischung wird einmal aufgekocht, filtrirt und von derselben dann zu je 200 ccm Blut 25 ccm zugesetzt.

2. Carminlösung[2]). 0,1 g carminsaures Natrium wird in 100 ccm einer 0,6 proc. Kochsalzlösung gelöst, dieselbe filtrirt und etwa 25 ccm derselben auf 400 ccm Blut zugesetzt.

Obgleich beide Lösungen in dieser Form beinahe keine Blutdruckerniedrigung am lebenden Thiere ausüben, so erschien es doch rathsamer, dieselben erst unmittelbar vor dem Schluss der Durchblutung dem Blute beizumengen. Einmal bekam man auf diese Weise ein klareres Bild über das Leben und die Function der Gewebe während der gesammten Zeitdauer des Versuches, zum Anderen musste, wie schon angedeutet, daran gedacht werden, dass, wenn man die künstliche Circulation sogleich mit einem Blut einleite, das schon mit Farbstoff versetzt ist, dies Nachtheile für die Erholung der Gewebe bedingen könne. Hatten wir das die betreffenden Farbstoffe enthaltende Blut einige Zeit circuliren lassen, so wurde die Durchblutung abgebrochen und unter mässigem Drucke von der Arterie aus die Niere mit absolutem Alkohol, dem nach Carminfärbung eine Spur Essigsäure zu-

---

1) Virchow's Archiv. 107. Bd. S. 295 ff.

2) Die so hergestellten Farbstofflösungen zeigten unter dem Mikroskop keine sichtbaren Farbstoffkörner.

gesetzt war, durchspült. Die von verschiedenen Theilen des Organs entnommenen 1—2 mm dicken Schnitte wurden sofort in 99 proc., auf 40°—50° erwärmten Alkohol gebracht, welcher nach Verlauf von 1 bis 2 Stunden noch einmal durch frischen concentrirten Alkohol ersetzt wurde. In letzterem verblieben dann die Gewebe 3—4 Tage zur weiteren Härtung. Um die gehärteten Stücke zum Schneiden mit dem Mikrotom vorzubereiten, wurden dieselben in Celloidin eingebettet.

Versuche.

Um zu erfahren, ob das Gewebe der Niere überhaupt noch unter den Bedingungen der künstlichen Circulation sein Leben zu erhalten im Stande sei, wurde zunächst der in dem folgenden Protokoll wiedergegebene Versuch nicht über eine halbe Stunde ausgedehnt.

Versuch I.

Einem Hunde, 12 Kilo schwer, wurden

11 h. 10 m. 500 ccm. Blut für den Apparat entnommen.

11 h. 30 m. wurden bei bis dahin erhaltener Circulation die Nierengefässe abgebunden, die Canülen eingeführt und

11 h. 35 m. die künstliche Circulation wieder eröffnet. Temperatur des Blutes 35°, des Organs 37°; Druck 100—120 mm Quecksilber; Durchflussgeschwindigkeit 100 ccm Blut in 2—3 Minuten.

11 h. 38 m. Das Organ sieht wieder völlig normal aus.

In die Ureterencanülen gelangt keine Flüssigkeit.

12 h. 5 m. Es werden dem Blute 50 ccm indigschwefelsaures Natron zugesetzt.

12 h. 15 m. wird die Niere aus dem Apparat genommen, mit Alkohol durchspült, und für die mikroskopische Untersuchung die nöthigen Schnitte entnommen.

Die mikroskopische Untersuchung ergab Folgendes: Die Structur der Gewebe ist durchweg gut erhalten. Die Glomeruli sind der Mehrzahl nach farblos, nur bei einigen wenigen findet man schwache Färbung der Zellkerne. Die Epithelien der Tubuli contorti, sowie eines Theiles der Henle'schen Schleifen hingegen zeigen bei ganz schwacher bläulicher Färbung des Protoplasmas sehr intensiv gefärbte Kerne. Das gesammte übrige Gewebe ist völlig farbstofffrei, doch sieht man im Lumen der gewundenen, wie der geraden Harnkanälchen und bisweilen auch in den Sammelröhren körnige, stellenweise krystallinische, Indigcarminmassen liegen. Diffuse Färbung ist nirgends zu finden.

Das mikroskopische Bild entspricht also demjenigen, welches Heidenhain bei seinen Versuchen an lebenden Thieren fand, wenn die Absonderung des Wassers durch die Glomeruli infolge Durchschneidung des Halsmarks verhindert war. Bei der kurzen Dauer unserer Durchblutung konnte aber das Ausbleiben der Wasserausscheidung durch die Glomeruli nicht auffallen, da die Versuche Over-

beck's[1]) bekanntlich gezeigt haben, dass selbst im lebenden Thiere, wenn die Circulation in der Niere durch Compression der Arterie auch nur 1½ Minuten unterbrochen wird, für die nächste Zeit, selbst bis ¾ Stunde, die Secretion ausbleibt.

Wie schon erwähnt, konnte auch v. Sobieranski bei seinen Thierversuchen gelegentlich eine schwache Färbung der Glomeruli constatiren, so dass dieselbe wohl auch in unserem Falle als eine in den Grenzen des Normalen liegende Erscheinung aufzufassen ist.

Aus dem mikroskopischen Befunde geht also hervor, dass die gesammten nicht gefärbten Gewebe und also auch wohl die Glomeruli am Ende der halbstündigen Durchblutung gelebt haben, sowie dass die Epithelien der Tubuli contorti ihre secernirende Thätigkeit wieder aufgenommen hatten. Da indessen durch die Färbung mit Indigcarmin nicht ohne Weiteres entschieden werden kann, ob auch die sämmtlichen Zellen der Tubuli contorti und Henle'schen Schleifen lebten, weil sich dieselben ebensowohl infolge ihres Absterbens, wie ihrer secretorischen Thätigkeit wegen gefärbt haben konnten, so wurde in einem weiteren Versuch geprüft, ob die isolirten Nieren nach Carminzusatz zum Blute ebenfalls die charakteristische Färbung der Glomeruli bei farbstofffreien Tubuli contorti und sonst farblosem Gewebe zeigen würden. Dass dies in der That der Fall ist, geht hervor aus dem

Versuch II.

Einem Hunde, 8 Kilo schwer, werden

10 h. 10 m. 300 ccm Blut entnommen, der Apparat gefüllt und, nachdem die Niere präparirt ist, von

10 h. 30 m. bis 10 h. 40 m. das Thier völlig verbluten gelassen.

10 h. 40 m. Es werden die Canülen eingeführt.

10 h. 45 m. Die Circulation im Apparat wieder eröffnet bei einem Druck von 140—150 mm Quecksilber und einer Temperatur des Blutes von 37°, des Organs von 38°. Die Durchflussgeschwindigkeit beträgt:

11 h. 50 m. 100 in 10 Minuten,

12 h. — m. 100 in 5 Minuten,

12 h. 20 m. 100 in 4 Minuten. Dann bleibt dieselbe constant.

1 h. 45 m. Es werden 40 ccm Carminlösung dem Blute zugesetzt.

2 h. 5 m. wird die Niere aus dem Apparat genommen und mit absolutem, angesäuerten Alkohol durchspült.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt: Die Gefässknäule der Glomeruli sind intensiv roth gefärbt, ohne dass jedoch entschieden werden kann, ob der Farbstoff in den Gefässen, auf ihrer Aussenseite oder in der Wandung liegt. Eine Kernfärbung ist nicht nachzuweisen. Ausser

1) 6. Sitzungsbericht der Wiener Akad. Math-phys. Kl. LXVII. S. 189f. 1863.

den Glomerulis zeigt das gesammte übrige Gewebe der Niere eine natürliche Färbung. An mehreren Stellen der Rinde findet sich in dem Capillarnetz, in welches sich die Vasa efferentia der Glomeruli auflösen, Farbstoff niedergeschlagen, ohne indessen die Zellen der Umgebung gefärbt zu haben. Im Lumen zahlreicher Harnkanälchen findet man Farbstoff angehäuft.

Ein in der gleichen Weise angestellter weiterer Versuch führte zu genau dem gleichen Resultat.

Da die gewonnenen mikroskopischen Bilder demnach durchaus denen entsprechen, welche am lebenden Thiere von Wittich und Chrzonszczewski und jüngst wieder von Sobieranski erhalten wurden, so geht aus unseren Versuchen hervor, dass, wie den Glomerulis, so auch den Zellen der Tubuli contorti bei der angewandten künstlichen Durchblutung ihre Lebenseigenschaften erhalten bleiben.

Der folgende Versuch wurde angestellt, um zu erfahren, ob die Zellen, welche das Indigcarmin zur Ausscheidung bringen, auch in der künstlich durchbluteten Niere im Stande sind, nachdem sie sich mit dem Farbstoff aus dem Blute beladen haben, denselben in kürzerer Zeit wieder vollständig in das Lumen der Kanälchen zu befördern und sich dabei zu entfärben, falls ihnen mit dem Blute neuer Farbstoff nicht wieder zugeführt wird. Um bei diesem Versuch die Ausscheidung zu begünstigen, wurde dem Durchleitungsblute Harnstoff zugesetzt, wodurch, wie bekannt, auch an der isolirten und künstlich durchbluteten Niere ein vermehrtes Uebergehen von Flüssigkeit aus dem Blute in die Harnwege bewirkt wird.

Die sonstige Anordnung und den Verlauf des Versuches giebt das folgende Protokoll.

Versuch III.

Einem Hunde von 18 Kilo werden 500 ccm Blut entzogen.

11 h. 20 m. wird das Thier verblutet und die Niere herausgenommen,

11 h. 35 m. die Circulation im Apparat wieder eröffnet.

Zeit	Durchleitungsdruck in mm Quecksilber	Temperatur der Niere	Temperatur des Blutes	Durchflussgeschwindigkeit von 100 ccm Blut	Ureterenflüssigkeit
11 h 40 m	120—130	37°	36°	2 Min.	1 Tropfen in 1—2 Min., gelb. neutral. 1,6 ccm enthalten Spuren von Eiweiss.
11 h 50 m	120—130	37°	36°	100 Sec.	
12 h 30 m	120—130	37°	37°	64 „	
1 h — m	0,4 g Harnstoff in 10 ccm ½ proc. Kochsalzlösung dem Blute zugesetzt.				
1 h 5 m	120—130	37°	37°	50 Sec.	2—3 Tropf. p. Min.
1 h 10 m	120—150	37°	37°	50 „	4 „ „ „ schwach alkal., etw. röthlich.
1 h 12 m	140—150	37°	37°	34 „	5 „ „ „
1 h 15 m	140—150	37°	37°	34 „	15 „ „ „

beck's[1]) bekanntlich gezeigt haben, dass selbst im lebenden Thiere, wenn die Circulation in der Niere durch Compression der Arterie auch nur 1 1/2 Minuten unterbrochen wird, für die nächste Zeit, selbst bis 3/4 Stunde, die Secretion ausbleibt.

Wie schon erwähnt, konnte auch v. Sobieranski bei seinen Thierversuchen gelegentlich eine schwache Färbung der Glomeruli constatiren, so dass dieselbe wohl auch in unserem Falle als eine in den Grenzen des Normalen liegende Erscheinung aufzufassen ist.

Aus dem mikroskopischen Befunde geht also hervor, dass die gesammten nicht gefärbten Gewebe und also auch wohl die Glomeruli am Ende der halbstündigen Durchblutung gelebt haben, sowie dass die Epithelien der Tubuli contorti ihre secernirende Thätigkeit wieder aufgenommen hatten. Da indessen durch die Färbung mit Indigcarmin nicht ohne Weiteres entschieden werden kann, ob auch die sämmtlichen Zellen der Tubuli contorti und Henle'schen Schleifen lebten, weil sich dieselben ebensowohl infolge ihres Absterbens, wie ihrer secretorischen Thätigkeit wegen gefärbt haben konnten, so wurde in einem weiteren Versuch geprüft, ob die isolirten Nieren nach Carminzusatz zum Blute ebenfalls die charakteristische Färbung der Glomeruli bei farbstofffreien Tubuli contorti und sonst farblosem Gewebe zeigen würden. Dass dies in der That der Fall ist, geht hervor aus dem

Versuch II.

Einem Hunde, 8 Kilo schwer, werden

10 h. 10 m. 300 ccm Blut entnommen, der Apparat gefüllt und, nachdem die Niere präparirt ist, von

10 h. 30 m. bis 10 h. 40 m. das Thier völlig verbluten gelassen.

10 h. 40 m. Es werden die Canülen eingeführt.

10 h. 45 m. Die Circulation im Apparat wieder eröffnet bei einem Druck von 140—150 mm Quecksilber und einer Temperatur des Blutes von 37°, des Organs von 38°. Die Durchflussgeschwindigkeit beträgt:

11 h. 50 m. 100 in 10 Minuten,

12 h. — m. 100 in 5 Minuten,

12 h. 20 m. 100 in 4 Minuten. Dann bleibt dieselbe constant.

1 h. 45 m. Es werden 40 ccm Carminlösung dem Blute zugesetzt.

2 h. 5 m. wird die Niere aus dem Apparat genommen und mit absolutem, angesäuerten Alkohol durchspült.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt: Die Gefässknäule der Glomeruli sind intensiv roth gefärbt, ohne dass jedoch entschieden werden kann, ob der Farbstoff in den Gefässen, auf ihrer Aussenseite oder in der Wandung liegt. Eine Kernfärbung ist nicht nachzuweisen. Ausser

1) 6. Sitzungsbericht der Wiener Akad. Math-phys. Kl. LXVII. S. 189f. 1863.

den Glomerulis zeigt das gesammte übrige Gewebe der Niere eine natürliche Färbung. An mehreren Stellen der Rinde findet sich in dem Capillarnetz, in welches sich die Vasa efferentia der Glomeruli auflösen, Farbstoff niedergeschlagen, ohne indessen die Zellen der Umgebung gefärbt zu haben. Im Lumen zahlreicher Harnkanälchen findet man Farbstoff angehäuft.

Ein in der gleichen Weise angestellter weiterer Versuch führte zu genau dem gleichen Resultat.

Da die gewonnenen mikroskopischen Bilder demnach durchaus denen entsprechen, welche am lebenden Thiere von Wittich und Chrzonszczewski und jüngst wieder von Sobieranski erhalten wurden, so geht aus unseren Versuchen hervor, dass, wie den Glomerulis, so auch den Zellen der Tubuli contorti bei der angewandten künstlichen Durchblutung ihre Lebenseigenschaften erhalten bleiben.

Der folgende Versuch wurde angestellt, um zu erfahren, ob die Zellen, welche das Indigcarmin zur Ausscheidung bringen, auch in der künstlich durchbluteten Niere im Stande sind, nachdem sie sich mit dem Farbstoff aus dem Blute beladen haben, denselben in kürzerer Zeit wieder vollständig in das Lumen der Kanälchen zu befördern und sich dabei zu entfärben, falls ihnen mit dem Blute neuer Farbstoff nicht wieder zugeführt wird. Um bei diesem Versuch die Ausscheidung zu begünstigen, wurde dem Durchleitungsblute Harnstoff zugesetzt, wodurch, wie bekannt, auch an der isolirten und künstlich durchbluteten Niere ein vermehrtes Uebergehen von Flüssigkeit aus dem Blute in die Harnwege bewirkt wird.

Die sonstige Anordnung und den Verlauf des Versuches giebt das folgende Protokoll.

Versuch III.

Einem Hunde von 18 Kilo werden 500 ccm Blut entzogen.
11 h. 20 m. wird das Thier verblutet und die Niere herausgenommen,
11 h. 35 m. die Circulation im Apparat wieder eröffnet.

Zeit	Durchleitungsdruck in mm Quecksilber	Temperatur der Niere	Temperatur des Blutes	Durchflussgeschwindigkeit von 100 ccm Blut	Ureterenflüssigkeit
11 h 40 m	120—130	37°	36°	2 Min.	1 Tropfen in 1—2 Min., gelb, neutral. 1,6 ccm enthalten Spuren von Eiweiss.
11 h 50 m	120—130	37°	36°	100 Sec.	
12 h 30 m	120—130	37°	37°	64 „	
1 h — m	0,4 g Harnstoff in 10 ccm ½ proc. Kochsalzlösung dem Blute zugesetzt.				
1 h 5 m	120—130	37°	37°	50 Sec.	2—3 Tropf. p. Min.
1 h 10 m	120—150	37°	37°	50 „	4 „ „ „ schwach alkal., etw. röthlich.
1 h 12 m	140—150	37°	37°	34 „	5 „ „ „
1 h 15 m	140—150	37°	37°	34 „	15 „ „ „

1 h. 20 m. Aus einem dem Hauptreservoir parallel in den Blutstrom eingeschalteten Nebenreservoir wird ohne Unterbrechung der Circulation und unter sonst ganz gleichen Bedingungen eine Mischung von 100 ccm Blut mit 25 ccm Indigcarminlösung durch die Niere strömen gelassen, das aus der Vene abfliessende Blut wurde nicht zurück in den Apparat, sondern nach aussen abgeleitet. Die Niere erscheint sofort intensiv blau.

1 h. 23 m. Ureterenflüssigkeit blau gefärbt.

1 h. 30 m. Das Nebenreservoir wird ausgeschaltet und aus dem Hauptreservoir wieder normales, indigcarminfreies Blut in die Niere eingeleitet. Das Venenblut wird nach aussen abfliessen gelassen, bis

1 h. 35 m. kein Indigcarmin mehr in demselben wahrzunehmen war, worauf die normale Circulation im Apparat wieder hergestellt wurde.

1 h. 38 m.	140—150	37°	36°	40 Sec.	5 Tropfen blau gefärbt.
2 h. — m.	140—150	37°	36°	40 Sec.	5 Tropfen blau gefärbt.

2 h. 5 m. Es wird der Versuch abgebrochen.

Mikroskopische Untersuchung. Die sämmtlichen Zellen der Tubuli contorti sind ganz schwach bläulich gefärbt. Das übrige Gewebe zeigt den normalen, gelblichen Ton; nirgends eine Kernfärbung wahrzunehmen; dagegen findet sich der Farbstoff im Lumen zahlreicher Harnkanälchen in reichlicher Menge abgelagert.

Dieser Befund stimmt nach Angabe v. Sobieranski's hinsichtlich der Färbung der Gewebe durchaus mit dem überein, welchen man erhält, wenn man die Niere eines Thieres untersucht, das nach der Farbstoffinjection noch längere Zeit leben gelassen und erst zu der Zeit getödtet wird, wo die Ausscheidung des Indigcarmins aus dem Blute als beendet angesehen werden kann. Freilich wird man unter diesen Bedingungen die reichlichen Ablagerungen von Farbstoff, besonders in den Tubuli contorti, vermissen, da diese Niederschläge in Verlauf der relativ langen Zeit, welche nöthig ist, bis sich das Blut auch von den letzten Resten Farbstoff befreit hat, durch den secernirten Harn bereits fortgeschwemmt sind. Letzteres konnte in unserem Versuch nicht eintreten, weil wenige Minuten nach der Durchströmung des Organs mit indigcarminhaltigem Blut bereits wieder ein völlig normales Blut in den Gefässen circulirte.

So ward es hier möglich, dass die Zellen der Tubuli contorti durch Ausscheidung des in ihnen enthaltenen Farbstoffes sich, da ihnen kein neuer zugeführt wurde, bereits entfärbt haben konnten, während im Lumen des von ihnen eingeschlossenen Kanals der Farbstoff noch massenhaft angehäuft war.

Diese bisher aufgeführten Versuche zeigen also jedenfalls, dass, bei vollständig erhaltenem Leben der sämmtlichen Gewebe, die secretorische Thätigkeit unserer künstlich durchbluteten Nieren, soweit aus dem Verhalten gegen diese Farbstoffe geschlossen werden kann, wenigstens qualitativ der normalen gleichkommt.

Wenden wir uns nun der zweiten der beiden oben aufgeworfenen Fragen zu: ob nämlich die während der Durchleitung aus dem Ureter austretende Flüssigkeit als Harn anzusehen sei.

Es ist klar, dass nach dem durch die Färbungsversuche bereits gewonnenen Resultat die betreffende Flüssigkeit nicht als gewöhnliches, durch ein todtes Gewebe transsudirtes, Blutserum aufgefasst werden kann. Um aber einen Vergleich derselben mit dem normalen Harn zu ermöglichen, musste vor Allem ihr Gehalt an Harnstoff, als dem wichtigsten Ausscheidungsproduct, die eventuell in ihr enthaltene Eiweissmenge, sowie ihre Reaction festgestellt werden. Hierzu boten die in den beiden folgenden Protokollen wiedergegebenen Versuche Gelegenheit.

Versuch IV.

Einem Hunde von 15 kg wurden 400 ccm Blut zum Füllen des Apparats entzogen.

9 h. 43 m. bis 9 h. 50 m. wird das Thier verblutet, die Niere präparirt und

10 h. — m. die Circulation mit dem Apparat wieder eröffnet.

Zeit	Durchleitungsdruck in mm Quecksilber	Temperatur		Durchflussgeschwindigkeit durch das Organ von 100 ccm in	Menge der Ureterenflüssigkeit	Reaction der Ureterenflüssigkeit	Eiweiss mit Essigsäure nach Erwärmen nachgewiesen
		der Niere	des Blutes				
10 h — m bis 10 h 10 m	150—160	36°	32°	100 Sec.	—	—	—
10 h 10 m bis 10 h 20 m	150—160	37°	33°	90 =	—	—	—
10 h 20 m bis 10 h 25 m	150—160	37°	34°	80 =	0,6 ccm	ganz schwach alkalisch	minimale Spuren
10 h 25 m bis 10 h 55 m	150—160	37°	35°	60 =	3,0 ccm	etwas deutlicher alk.	deutliche Trübung
10 h 55 m bis 11 h 20 m	150—160	37°	35°	54 =	1,4 ccm	deutlich alkalisch	Flocken

11 h. 20 m. Es werden dem Blute 100 ccm Indigcarminlösung zugesetzt.

11 h. 22 m. Die aus dem Ureter tretende Flüssigkeit ist blau gefärbt, während sie bisher einen schwach gelblichen Ton hatte.

11 h 20 m bis 11 h 25 m	150—160	37°	35°	60 Sec.	2,9 ccm	blau gefärbt

11 h. 25 m. wird der Versuch abgebrochen.

Die makroskopische, wie auch die mikroskopische Untersuchung ergeben, dass die Gewebe der Niere sich gegenüber dem Farbstoff durchaus normal verhalten haben.

Um in den gewonnenen 5 ccm Ureterenflüssigkeit den Eiweiss- und Harnstoffgehalt zu bestimmen, wurden dieselben mit 50 ccm absolutem Alkohol versetzt. Das auf diese Weise ausgefällte Eiweiss

auf einem aschenfreien Filter von bekanntem Trockengewicht gesammelt, gut mit Alkohol und schliesslich mit heissem Wasser ausgewaschen, dann bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, wog 0,044 g.

Darauf wurde es mit dem Filter verascht und die Asche gewogen. Ihr Gewicht betrug 0,003 g. Es hatten also die 5 ccm Flüssigkeit 0,041 g = 0,82 Proc. Eiweiss enthalten.

Der von dem Eiweissniederschlag abfiltrirte, sowie zum Auswaschen desselben benutzte Alkohol wurde vereinigt, bei mässiger Temperatur zur Trockne eingedunstet, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und in der filtrirten Lösung nach dem Knop-Hüfner'schen Verfahren[1]) der Harnstoff bestimmt. Es ergab sich, dass in den 5 ccm Flüssigkeit 0,02 g = 0,4 Proc. Harnstoff enthalten gewesen waren. Da nach einer von v. Schröder zu anderen Zwecken ausgeführten Bestimmung das Blut dieses Hundes 0,05 Proc. Harnstoff enthalten hat, so war die gewonnene Ureterenflüssigkeit an demselben um 800 Proc. reicher, als das Blut, und mindestens um 400 Proc. reicher, als das in demselben befindliche Serum. Von den 0,2 g Harnstoff, welche sich in den zur Durchblutung angewandten 400 ccm Blut befunden hatten, waren demnach innerhalb einer Stunde 10 Proc. durch die Niere zur Ausscheidung gebracht.

Versuch V.

Einem Hunde, 13 Kilo schwer, wurden

11 h. 45 m. 400 ccm Blut zum Füllen des Apparats entzogen, dann die Nieren präparirt.

12 h. bis 12 h. 6 m. wird das Thier verblutet, die Canülen werden schnell eingeführt, und um

12 h. 12 m. die Circulation im Apparat wieder eröffnet.

Zeit	Durchleitungsdruck in mm Quecksilber	Temperatur		Durchflussgeschwindigkeit in 100 ccm	Menge der Ureterenflüssigkeit	Reaction der Ureterenflüssigkeit	Eiweissreaction der Ureterenflüssigkeit beim	
		der Niere	des Blutes				Kochen	Essigsäurezusatz
12h 12m—12h 16m	160—170	36°	36°	8 Min.	—	—	—	—
12h 16m—12h 56m	160—170	38°	38°	8 "	4,3 ccm	sauer	klar	klar
12h 56m— 1h 6m	170—180	38°	38°	8 "	1,2 ccm	neutral	schwach trübe	klar
1h 6m— 1h 20m	170—180	38°	38°	8 "	1,4 ccm	ganz schwach alkalisch	schwach trübe	schwach trübe

1 h. 24 m. wird dem Blute Indigcarminlösung zugesetzt.

1) Journ. f. prakt. Chem. Neue Folge. III. Bd. S. 1 ff. Zeitschr. f. phys. Chem. I. Bd. S. 350 ff.

1 h. 25 m. tritt der Farbstoff in die Canüle der Arterie ein.

1 h. 30 m. ist die aus der Ureterencanüle austretende Flüssigkeit blau gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung der Niere ergiebt ein durchaus normales Verhalten der Gewebe dem Farbstoff gegenüber.

Das schnelle Auftreten des Farbstoffs in der Ureterenflüssigkeit nach seinem Eintritt in das Nierengefäss in diesem Versuch, wie in den beiden vorhergehenden beweist, dass die saure Reaction und Abwesenheit von Eiweiss in den ersten 4,3 ccm Ureterenflüssigkeit nicht durch die Annahme erklärt werden kann, es sei diese Flüssigkeit normaler Harn gewesen, welcher noch vom lebenden Thiere abgesondert, in den Harnkanälchen bei Beginn der Durchblutung enthalten gewesen sei.

Es beweisen nun diese beiden Versuche, dass eine mit dem Hämatisator durchblutete Niere, unter sonst günstigen Bedingungen, im Stande ist, bei erhaltenem Leben ihrer sämmtlichen Gewebe und functioneller Thätigkeit ihrer harnbildenden Zellen eine Flüssigkeit in die Harnwege auszuscheiden, welche einerseits eiweissfrei ist und sauer reagirt, andererseits einen Gehalt an dem für den Harn charakteristischsten Ausscheidungsproduct, dem Harnstoffe, besitzt, welcher den Gehalt des Blutes an demselben um mehrere 100 Proc. übertrifft.

Da nun alle im Körper vorkommenden Transsudate Eiweiss enthalten, so beweist die Abwesenheit desselben in der Ureterenflüssigkeit, dass dieselbe weder selbst ein Transsudat sein, noch auch ein solches beigemischt enthalten haben kann.

Da wir ferner keine durch einfache Transsudation aus dem Blute entstandene, im Körper vorkommende Flüssigkeit kennen, welche sauer reagirte, so ist diese Reaction ein weiteres Kriterium dafür, dass es sich um ein solches Transsudat hier nicht handelt. Endlich dürfte aber der hohe Gehalt der Flüssigkeit an Harnstoff gegenüber dem Blute darauf hinweisen, dass letzterer durch eine active Thätigkeit der secretorischen Zellen wie in der normalen lebenden Niere aus dem Blute ausgeschieden worden sei.

Die Erzielung einer völlig eiweissfreien, sauer reagirenden Flüssigkeit, wie sie in dem vorliegenden Versuche Nr. V thatsächlich erhalten wurde, kann freilich durch verschiedene Umstände vereitelt werden. Unter diesen sind vor Allem die in den Ureteren sehr leicht auftretenden Blutungen zu nennen. Dieselben kommen auch beim Einbinden von Ureterencanülen im lebenden Thiere, wo also die Nieren selbst völlig ungestört weiter functioniren, sehr häufig vor und führen dann hier ebenso, wie bei der künstlich durchströmten Niere, zu Blu-

tungen, und damit zu Eiweissgehalt des Secretes, selbst wenn dasselbe normal und eiweissfrei von der Niere abgesondert wird. Demnach kann aus der Thatsache, dass das Secret einer künstlich durchbluteten Niere etwas Blut enthält, an sich noch nicht der Schluss gezogen werden, die Niere habe nicht normal functionirt. Ebensowenig ist dieser Schluss auf Grund einer neutralen oder schwach alkalischen Reaction ohne Weiteres berechtigt, da ja die durchaus normalen Nieren eines gesunden, unverletzten Hundes einen derartig reagirenden Harn ebenfalls gelegentlich liefern.

Das wichtigste Kriterium, in wie weit eine künstlich durchblutete Niere normal functionirt habe, dürfte deshalb, wie schon erwähnt, einerseits in dem Färbungsbild, andererseits in dem Gehalt des von ihr gelieferten Secrets an specifischen Harnbestandtheilen dem Blut gegenüber, vor Allem in dem Harnstoffgehalt zu suchen sein.

Nun werden aber dem die Nieren im Hämatisator durchströmenden Blute nicht, wie im lebenden Thiere, die für die Ausscheidung bestimmten Verbindungen stets von Neuem zugeführt, vielmehr befindet sich das Organ in dieser Hinsicht bald einem an ausscheidbaren Substanzen ärmeren Blute gegenüber, als es das normale ist, und kann deshalb, gemäss seiner Aufgabe dem Blut seine normale, gleichmässige Zusammensetzung durch Ausscheidung der überschüssigen Substanzen zu erhalten, bei mangelnder Zufuhr solcher auch nur geringere Mengen derselben zur Ausscheidung bringen.

Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte wird man auf Grund der vorliegenden Versuchsergebnisse die zweite von uns gestellte Frage dahin beantworten dürfen, dass eine nach der neuen Methode durchblutete Niere eine Flüssigkeit durch die Ureteren auszuscheiden im Stande sei, welche als normal gebildetes und den Verhältnissen nach als normal zusammengesetztes, wenn auch thatsächlich verdünntes Secret angesehen werden kann.

Den bisher besprochenen, mit dem Hämatisator angestellten Durchblutungen gegenüber wurden auch 2 Versuche nach der alten Methode, wie dieselbe von Ludwig und Schmiedeberg zum Zweck der Untersuchung der chemischen Functionen der Gewebe ausgebildet worden ist, angestellt, um zu erfahren, wie sich unter diesen Bedingungen die Färbung der Nieren gestaltet. Wir verfuhren dabei genau ebenso, wie es Munk (l. c.) bei seinen mit der gleichen Methode angestellten Versuchen beschreibt. In das isolirte, auf Körperwärme erhaltene Organ liessen wir 15 Minuten nach dem Verbluten des Thieres das mit 33 Proc. 0,7 proc. Kochsalzlösung verdünnte Blut unter einem constanten Druck von 100—120 mm

Quecksilber einströmen, dann, nachdem die Circulation etwa eine Stunde unterhalten worden war, wurde Indigcarmin dem Blute zugesetzt, darauf noch weitere 20 Minuten durchblutet, dann die Niere, wie beschrieben, mit Alkohol durchspült, gehärtet und mikroskopisch untersucht.

Die Versuche ergaben das aus dem folgenden Protokoll ersichtliche Resultat.

Versuch VI.

Ein Hund, 15 Kilo schwer, wird
11 h. 15 m. verblutet.
11 h. 30 m. wird in die Niere eine Mischung von 500 ccm Blut mit 250 ccm 0,7 proc. Kochsalzlösung eingeleitet.

Zeit	Durchleitungsdruck in mm Quecksilber	Temperatur der Niere	Temperatur des Blutes	Durchleitungsgeschwindigkeit von 100 ccm	Ureterenflüssigkeit
11 h 30 m	120	38°	38°	5 Min.	—
11 h 45 m	120	38°	38°	5 „	1,2 ccm etwas röthlich gefärbter alkalischer Flüssigkeit, Eiweiss enthaltend.
12 h — m	120	38°	38°	4 „	

12 h. 25 m. Indigcarminlösung dem Blute zugesetzt.
12 h. 45 m. Die Nieren aus der Circulation ausgeschaltet und mit Alkohol durchspült.

Makroskopisch zeigen die Schnitte durch das Organ neben gut gefärbten zahlreiche ungefärbte oder etwas grünlich verfärbte Partien, so dass die Schnittfläche ein marmorirtes Aussehen hat.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt ausser unregelmässig vertheilten, ungefärbten oder diffus blaugrün gefärbten Theilen zahlreiche Gebiete, welche hinsichtlich der Farbstoffvertheilung das gewöhnliche Verhalten aufweisen. Im Lumen der Harnkanälchen sind nur vereinzelte, spärliche Farbstoffablagerungen zu constatiren. Aus diesem Bilde, welches dem in 2 weiteren Versuchen erhaltenen im Wesentlichen gleich war, dürfte einerseits hervorgehen, dass in der That die nach der alten Methode durchbluteten Organe normal lebende und functionirende Gewebstheile neben abgestorbenen enthalten und also Blumberg ein, in der Methode als solcher nicht begründetes, zu ungünstiges Resultat erhielt, wie schon erwähnt, vermuthlich deshalb, weil er den Farbstoff dem Blute gleich bei Beginn der Durchblutung zusetzte. Andererseits erklärt dieses beschriebene Verhalten auch, warum es bisher nie gelungen ist, eine eiweissfreie, sauer reagirende Ureterenflüssigkeit zu erhalten, und warum in den Versuchen von Munk (l. c.) und Abeles[1]) der Gehalt derselben an

1) Monatshefte f. Chem. IV. Bd. S. 325 ff.

Harnstoff und den sonstigen Harnbestandtheilen ein relativ so geringer gegenüber dem Gehalte des Blutes an diesen Substanzen war. Es werden eben vermuthlich in allen auf diese Weise durchströmten Organen stets neben den normal ernährten und functionirenden Theilen bald mehr, bald weniger umfangreiche gewesen sein, die ungenügend oder gar nicht mit Blut versorgt wurden und deshalb, sofern sie abstarben, ein gewöhnliches Transsudat zu dem relativ normal gebildeten Secrete lieferten. Dass aber unter den Bedingungen des constanten Druckes, wie er bei der alten Methode zur Anwendung kommt, eine solche ungleiche Blutversorgung nicht wohl zu vermeiden ist, dürfte aus dem im Folgenden Gesagten hervorgehen. Schon bei seinen früheren Versuchen war es v. Sobieranski wiederholt aufgefallen, dass bei der Durchströmung mit constantem Druck, obgleich unverdünntes Blut angewendet wurde, die Nieren in ihren höher gelegenen Theilen weniger intensiv roth gefärbt erschienen, als in den tiefer gelegenen. Diese Erscheinung, welche auch in unseren Versuchen zur Beobachtung gelangte und, wie wir uns bei Gelegenheit anderer Versuche überzeugten, um so deutlicher hervortrat, je langsamer das Blut das Organ passirt, dürfte aber auf eine ungleiche Vertheilung der rothen Blutkörperchen durch Senkung derselben zurückzuführen sein. Dem zufolge tritt dieselbe denn auch bei Benutzung verdünnten Blutes, wie es Munk meist anwandte, noch weit leichter als bei nur defibrinirtem Blute ein, während sie unter dem alternirenden Drucke nicht zu Stande kommen kann. Die Folge dieser Senkung muss aber sein, dass die höhergelegenen Theile von einem an Blutkörperchen ärmeren, die tiefer gelegenen Theile umgekehrt von einem an Blutkörperchen reicheren Blute durchströmt werden und infolge dessen ihre Ernäherung und Athmung eine verschiedene ist. Ausserdem kommt es aber unter den Bedingungen des constanten Drucks offenbar leicht zum Verschluss einzelner kleinerer Gefässe, so dass die von denselben mit Blut versorgten Gebiete, von der weiteren Ernährung ausgeschlossen, ihre Function einstellen. Nun ist ja nicht zu leugnen, dass unter zufällig günstigen Umständen gelegentlich ein relativ grosser Theil des Nierengewebes einige Zeit hindurch normal durchströmt und ernährt werden, und dann auch relativ normal functioniren kann; doch dürfte es selbst bei der ausgebildetsten Technik mit dem alten Verfahren kaum gelingen, die Niere gleichmässig in allen ihren Theilen völlig normal am Leben zu erhalten, wie dies mit dem Hämatisator gelungen ist, und bei der nöthigen technischen operativen Uebung auch mit einer gewissen Sicherheit zu erzielen sein dürfte.

Leider konnten wegen Mangels an Versuchsthieren nicht zahlreichere Durchblutungen angestellt werden.

Immerhin dürfte aber aus den vorliegenden Versuchen hervorgehen, dass durch die vom Hämatisator unterhaltene Circulation dem Nierengewebe seine normale Lebensfähigkeit und Function in toto erhalten werden kann, und dass die eventuellen Abweichungen, welche das von ihm unter sonst günstigen Umständen gelieferte Secret zeigt, ihren Grund vor Allem darin haben, dass dem Blute die für die Ausscheidung bestimmten Stoffe nicht wieder, wie im lebenden Körper, ununterbrochen in gleicher Menge zugeführt werden. Da man aber die Zusammensetzung des die Hämatisatorniere durchströmenden Blutes beliebig verändern kann, so wäre es vielleicht gerade auf diese Weise möglich, Aufschlüsse über die Abhängigkeit der Zusammensetzung des Harns von derjenigen des Blutes zu gewinnen. Jedenfalls aber steht nach den Ergebnissen dieser Durchblutungen zu hoffen, dass es gelingen wird, die Functionen anderer Organe, welche von der Blutzusammensetzung nicht in so unmittelbarer Weise, wie die der Niere, abhängig sind, mit Hülfe der neuen Versuchsanordnung einer isolirten Beobachtung mit allen ihren Vortheilen zugänglich zu machen.

III.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

90. Ueber die Ernährung des arbeitenden Froschherzens.

Von

Dr. med. et phil. **A. Heffter**,

Assistent am pharmakologischen Institut zu Leipzig.

Bei der grossen Wichtigkeit, die das Froschherz für pharmakologische Untersuchungen erlangt hat, erschien es nicht unwesentlich, festzustellen, bei welcher Ernährung dasselbe die höchste Leistungsfähigkeit zeigt, und welche Bestandtheile des Blutes für seine grösste Leistung nothwendig sind. Da sich die Arbeitsleistung eines Herzens aus der Grösse der einzelnen Pulse und der Frequenz seiner Contractionen zusammensetzt, so sind in den nachfolgenden Versuchen beide bestimmt worden. Ausserdem ist auch bei jedem Herzen die „absolute Kraft"[1]) ermittelt worden, d. h. diejenige Belastung, welche im Momente der Contraction auf den Muskel einwirkend, seine Verkürzung verhindert.

Dass die Herzmusculatur nur mit Hülfe frischen Nährmaterials zu functioniren vermag, und dass ein mit physiologischer Kochsalzlösung gefülltes Herz in Diastole stillsteht, aber wieder zu arbeiten beginnt, wenn man es mit O-haltiger Blutflüssigkeit durchspült, lehrten Kronecker und Stirling[2]). Später gab dagegen Mc Guire[3]) an, dass der Sauerstoffgehalt der Speiseflüssigkeiten für das Herz gleichgültig zu sein scheine, da sowohl entgastes Serum, als auch entgastes Blut kräftige Pulsationen unterhielten. Im Anschluss hieran suchte Martius[4]) die Frage zu beantworten, welche organischen

---

1) Dreser, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXIV. Bd. S. 221.

2) Festgabe für Carl Ludwig. 1875.

3) Du Bois' Archiv f. Physiologie. 1878. S. 321.

4) Ebenda. 1882. S. 542.

Stoffe der Herzmuskel unmittelbar zu assimiliren und in Arbeit umzusetzen vermag. Er fand, dass Pepton, Glykogen, Syntonin, Eiereiweiss, Casein und Myosin keinerlei ernährende Eigenschaften hätten, dagegen wohl Blut, Lymphe und Serum, dass also nur den serumalbuminhaltigen Flüssigkeiten die Fähigkeit zukäme, das Herz zur Arbeit zu befähigen. Aus seinen Versuchen zieht er folgende Schlüsse: „Das Herz leistet niemals auf Kosten der eigenen Substanz Arbeit. Der Muskel kann nur so lange functioniren, als ihm die Möglichkeit geboten ist, die zur Arbeit nöthigen Spannkräfte während und gleichzeitig mit der Thätigkeit einer ihn umspülenden Ernährungsflüssigkeit zu entnehmen."

v. Ott[1]) benutzte infolge der von Martius gefundenen Thatsachen das Froschherz gewissermaassen als Reagens auf Serumalbumin und reihte den ernährenden Flüssigkeiten noch Chylus, Molke und Milch an, indem er bemerkt, dass Milch ebensolche Curven giebt, wie Blut und Serum.

Obwohl bereits früher schon Klug[2]) gelegentlich darauf hingewiesen hatte, dass sauerstoffreiches Blut die Herzthätigkeit viel intensiver gestaltet als Serum, so schien es doch nach diesen Versuchen, als ob die Sauerstoffzufuhr für die Herzernährung unwesentlich sei. Yeo[3]) zeigte nun, dass das Herz ohne freien Sauerstoff nicht in vollkommener Weise functioniren könne. Der Sauerstoffverbrauch des thätigen Herzmuskels sei so constant grösser, als der des ruhenden, dass es sicher erscheine, dass während der Contraction das Sauerstoffbedürfniss des Gewebes merklich wachse. Dagegen fand S. Handler[4]), dass die Zehrung des freien Sauerstoffs in keinem Zusammenhang stehe mit der Leistung des Herzens, d. h. die Pulse waren vor und nach der Reduction des Hämoglobins gleich hoch. Die Verfasserin schliesst demnach in Uebereinstimmung mit Mc Guire, dass der Sauerstoffverbrauch für die Arbeit des Muskels unnöthig sei.

Gegen alle eben erwähnten Versuche lässt sich einwenden, dass das Herz mit der zu untersuchenden Nährflüssigkeit viel zu kurze Zeit arbeitete, dass die Füllung sich nicht, wie es im Körper geschieht, nach jeder Diastole erneuerte, und dass eine genaue Messung der geleisteten Arbeit nicht möglich war.

1) Du Bois' Archiv f. Physiologie. 1883. S. 1.
2) Ebenda. 1879. S. 465.
3) Journ. of Physiol. Vol. VI. p. 93. 1885.
4) Zeitschr. f. Biol. XXVI. Bd. S. 233. 1890.

Bei den von mir angestellten Untersuchungen war dagegen ein in lebhafter regelmässiger Thätigkeit befindliches Herz in einen künstlichen Kreislauf eingeschaltet, in dem die verschiedenen Nährflüssigkeiten, deren Einfluss auf die Arbeitsleistung des Herzmuskels untersucht werden sollte, unbeschränkte Zeit circuliren konnten.

Diese Arbeitsleistung und die absolute Kraft habe ich in meinen Versuchen am Williams'schen Apparat gemessen, dessen Einrichtung und Handhabung ich als bekannt voraussetze.[1]) Hier sei nur Folgendes erwähnt. Als Normalnahrung, bei der zunächst an jedem Herzen die Arbeit gemessen wurde, benutzte ich nach dem Vorgange von Dreser[2]) defibrinirtes, filtrirtes Kalbs- oder Rinderblut mit 2 Theilen 0,6 proc. Kochsalzlösung verdünnt. Wenn das Herz mit constanter Frequenz arbeitete, wurde die optimale Belastung aufgesucht und während des ganzen Versuches beibehalten. Die Messung der von jedem Pulse geförderten Blutmenge oder das Pulsvolum wurde entweder durch Wägung der von 10 Contractionen geförderten Blutmenge oder durch Ablesung der Flüssigkeitsschwankung des Kochsalzbades, in dem das Herz schlägt, bestimmt. Nach Feststellung der absoluten Kraft des Herzens waren sodann die 3 Zahlen gewonnen, die zur Vergleichung dienen, und es wurde nun durch die zu prüfende Nährflüssigkeit das Blut aus dem Apparate und dem Herzen verdrängt. Er weist sich diese nun wirklich als befähigt, das Herz zu ernähren, d. h. nimmt das Pulsvolum nicht innerhalb weniger Minuten bis zum völligen Verschwinden ab, so ist es nothwendig, längere Zeit — ungefähr 30 Minuten — zu warten, bis man wieder die Ablesungen macht. Ich habe wiederholt beobachtet, dass eine Veränderung der Ernährung als Reiz auf das Herz wirkt, dass in der ersten Zeit die Frequenz beschleunigt oder verlangsamt wird, und dass bedeutende Schwankungen im Pulsvolum eintreten. Erst wenn das Herz sich an die veränderte Nährflüssigkeit gewöhnt hat, wenn längere Zeit hindurch Frequenz und Pulsvolum gleich bleiben, kann man zur endgültigen Messung schreiten. Dass man nach Feststellung der absoluten Kraft einige Zeit warten und das Herz sich erholen lassen muss, bevor man ein constantes Pulsvolum erhält, hat schon Durdufi[3]) erwähnt.

Zunächst habe ich verschiedene Verdünnungsgrade des Rinderbluts und einige andere Blutarten untersucht.

1) Vgl. Archiv f. exp. Path. u. Pharm XIII. Bd. S. 1 und XXIV. Bd S. 221.
2) a. a. O. S. 224.
3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXV. Bd. S. 441.

I. Temporariaherz. Die Normalbeobachtung (bei Ernährung m
1 Rinderblut, 2 Kochsalzlösung) ergab die

absolute Kraft . . H = 48 cm Blutsäule
Pulsvolum . . . . P = 2,3 Scalentheile
Frequenz . . . . Fr. = 36 in der Minute.

Bei Ernährung mit 1 Blut und 5 Kochsalzlösung

absolute Kraft . . H = 46,5 cm
Pulsvolum . . . . P = 2,4 Scalentheile
Frequenz . . . . Fr. = 34 in der Minute.

II. Temporariaherz. Normal ernährt

absolute Kraft . . H = 54,5 cm
Pulsvolum . . . . P = 3,8 Scalentheile
Frequenz . . . . Fr. = 39.

Ernährt mit 1 Blut und 9 Kochsalzlösung.

H = 51 cm
P = 3,9 Scalentheile
Fr. = 36.

III. Temporariaherz. Normal ernährt

H = 50 cm
P = 2,6 Scalentheile
Fr. = 54.

Schweineblut (1 : 3 verdünnt).

H = 45 cm
P = 2,3 Scalentheile
Fr. = 57.

IV. Temporariaherz. Normal

H = 56,5 cm
P = 2,5 Scalentheile
Fr. = 57.

Pferdeblut (1 : 3 verdünnt).

H = 60,5 cm
P = 3,3 Scalentheile
Fr. = 42.

Nach 2 Stunden: H = 51 cm
P = 2,3 Scalentheile
Fr. = 57.

Diese Versuche lehren, dass eine stärkere Verdünnung des Nährmaterials ohne schädlichen Einfluss auf die Arbeitsleistung des Herzens ist, und dass ferner Schweine- und Pferdeblut das Herz ebensogut wie Rindsblut zur Arbeit befähigen, Pferdeblut vielleicht noch besser.

Zur Prüfung des von Martius gefundenen Versuchsergebnisses untersuchte ich die ernährenden Eigenschaften des Blutserums. Dasselbe wurde aus Rinderblut durch Centrifugiren gewonnen und zeigte eine schwachröthliche Farbe.

I. Temporariaherz. Normal mit verdünntem Rinderblut ernährt.
H = 51 cm.
10 Pulse fördern bei 25 cm Belastung 11,2735 Blut.
Fr. = 32.
Filtrirtes Rinderblutserum, H = 35,5
10 Pulse fördern bei 25 cm Belastung 10,4013 Serum
Fr. = 30.

II. Esculentaherz. Normal H = 40,5 cm
P = 1,1 Scalentheile
Fr. = 40.
Rinderblutserum, H = 12,5 cm
P = 0,2 Scalentheile
Fr. = 34.

III. Temporariaherz. Normal H = 46 cm
P = 1,5 Scalentheile
Fr. = 45.
Rinderblutserum verdünnt 1 : 3.
H = 20,5
P = 0,7 Scalentheile
Fr. = 39.
Nach 40 Minuten wieder normale Ernährung.
H = 43,5 cm
P = 1,4 Scalentheile
Fr. = 42.

IV. Temporariaherz. Normal H = 47,5 cm
P = 2,1 Scalentheile
Fr. = 36.
Serum, verdünnt 1 : 3. H = 12,5 cm
P = 0,8 Scalentheile
Fr. = 30.
Nach 40 Minuten normale Ernährung.
H = 46 cm
P = 1,4 Scalentheile
Fr. = 42.

Es zeigte sich also, dass das Serum nicht im Stande ist, das Froschherz die gleiche Arbeit leisten zu lassen, wie Blut.

Ganz besonders deutlich zeigt sich diese Thatsache in der bedeutenden Verminderung der absoluten Kraft. Die Pulsvolumina blieben in den ersten Minuten nahezu die gleichen, wie bei normaler Ernährung, nahmen aber constant ab, so dass es scheint, als ob das Serum eine Ermüdung des Herzens nicht aufzuhalten vermag, die dann aber durch zugeführtes Blut wieder gehoben wird.

Es lag nahe, in den rothen Blutkörperchen oder in dem Hämoglobin den hauptsächlichen Factor der Herzthätigkeit zu suchen. Daher wurde zunächst geprüft, wie sich lackfarbenes Blut, in dem die rothen Blutkörperchen zerstört sind, verhielt.

I. Temporariaherz. Normal H = 49,5 cm
P = 2,6 Scalentheile
Fr. = 44.
Lackfarbenes Blut, verdünnt 1 : 3.
H = 12,5 cm
P = 0,7 Scalentheile
Fr. = 36.
Nach 45 Minuten Blut durchgeleitet.
H = 35 cm
P = 1,8 Scalentheile
Fr. = 46.

II. Temporariaherz. Normal H = 47 cm
P = 3,5 Scalentheile
Fr. = 39.
Lackfarbenes Blut, verdünnt.
H = 26 cm
P = 1,0 Scalentheile
Fr. = 33.
Nach 40 Minuten Blut durchgeleitet.
H = 47 cm
P = 3,6 Scalentheile
Fr. = 39.

III. Temporariaherz. Normal H = 72,5 cm
P = 5,9 Scalentheile
Fr. = 30.
Lackfarbenes Blut. H = 19 cm
P = 2,8 Scalentheile
Fr. = 36.
Nach 32 Minuten normale Ernährung.
H = 70 cm
P = 3,5 Scalentheile
Fr. = 39.

IV. Temporariaherz. Normal H = 66 cm
P = 2,3 Scalentheile
Fr. = 30.
Lackfarbenes Blut. H = 20 cm
P = 0,2 Scalentheile
Fr. = 27.
Nach 45 Minuten normale Ernährung.
H = 45 cm
P = 1,8 Scalentheile
Fr. = 39.

Also nach Zerstörung der rothen Blutkörperchen die gleiche Erscheinung, wie bei Serumernährung: Pulsvolumina nehmen ab und besonders wird die solute Kraft sehr vermindert. Dass aber von einer ei lichen Schädigung der Herzmusculatur keine Rede ist, beweise

Versuche dadurch, dass es gelang, durch normale Ernährung die frühere Leistungsfähigkeit wieder herzustellen.

Um aber genauer zu prüfen, ob freies Hämoglobin wirklich schädlich wirkt, wurde ein Versuch mit einer Hämoglobinlösung von 0,6 Proc. Kochsalzgehalt angestellt.

Temporariaherz. Normal H = 43 cm
P = 2,5 Scalentheile
Fr. = 45.

Hämoglobinlösung. H nicht messbar
P nach 8 Minuten = 0,1 Scalentheile,
nach 12 Minuten Stillstand in Diastole.

Durch normale Ernährung belebt sich das Herz rasch.
H = 43 cm
P = 2,1 Scalentheile
Fr. = 42.

Es ist also eine Giftwirkung nicht wahrnehmbar, die Hämoglobinlösung verhält sich nicht anders, als physiologische Kochsalzlösung, wie aus der sich schnell vollziehenden Erholung des Herzens bei Blutzufuhr sich ergiebt.

Das freie Oxyhämoglobin kann, das zeigen die Versuche mit lackfarbenem Blut, an und für sich die Herzmusculatur nicht ernähren; es blieb also zu untersuchen, ob den Blutkörperchen diese Eigenschaft zukommt. Zu dem Zwecke wurde Rinderblut centrifugirt, das Serum abgehoben und die Blutkörperchen 2mal mit 1 proc. Kochsalzlösung in der Centrifuge ausgewaschen. Die zuletzt abgehobene Waschflüssigkeit, welche immer klar und farblos war, zeigte bei der Prüfung auf Eiweiss nur eine schwache Opalescenz. Der so erhaltene Brei konnte also nur ganz geringe Spuren von Serumalbumin enthalten. Das ergiebt sich auch aus folgender Ueberlegung. Aus dem mit 2 Theilen Kochsalzlösung verdünntem Rindsblut setzte sich $^1/_{10}$ Volum Blutkörperchenbrei beim Centrifugiren ab; derselbe enthielt also $^1/_{10}$ der ursprünglichen Menge Serumbestandtheile. Nachdem das Gefäss mit Kochsalzlösung gefüllt war, setzte sich wieder $^1/_{10}$ Volumen ab, das nun $^1/_{100}$ der ursprünglichen Menge enthielt, und nach dem zweiten Auswaschen war noch $^1/_{1000}$ Serummenge im Blutkörperchenbrei enthalten. Das Rinderblut enthält 7 Proc. Albumin, die angewendete Verdünnung also 2,3 Proc. Da nun die Blutkörperchen wieder in 9 Theilen Flüssigkeit suspendirt wurden, um eine Nahrung zu erhalten, die ungefähr ebensoviel davon enthielt, als die normale blutige Kochsalzlösung, so waren in dieser 0,00023 Proc. Serumeiweiss vorhanden.

I. Temporariaherz. Normal H = 58 cm
P = 3,5 Scalentheile
Fr. = 39.

Blutkörperchen mit Kochsalzlösung (0,6 Proc.), H = nicht messbar.

Pulsvolumen wird rasch kleiner, nach 15 Minuten = 0,1 Scalentheil, wobei es längere Zeit verharrt. Frequenz beträgt fast constant 24.

Nach 45 Minuten normale Ernährung.
H = 54 cm
P = 3,0 Scalentheile
Fr. = 42.

II. Temporariaherz. Normal H = 60 cm
P = 3,8 Scalentheile
Fr. = 42.

Blutkörperchen in Kochsalzlösung. H = 10 cm.
P nach 2 Min. 0,5 Scalentheile,
„ „ 20 „ 0,2 „
Fr. = 36 constant.

Nach 30 Minuten normale Ernährung.
H = 51 cm
P = 3,0 Scalentheile
Fr. = 39.

Die Blutkörperchen haben also in Kochsalzflüssigkeit nicht die Fähigkeit, die Herzthätigkeit zu erhalten; zwar schlägt das Herz mit gleichmässiger Pulszahl länger, als mit Hämoglobinlösung, aber die Leistung der einzelnen Contraction ist fast bis auf Null gesunken. Es musste versucht werden, ob in einer Lösung, deren physikalische Beschaffenheit der des Serums einigermaassen ähnlich ist, die Blutkörperchen einen besseren Einfluss zu äussern im Stande wären. Als solche Lösung erschien Hühnereiweiss in entsprechender Verdünnung geeignet. Wie Martius (a. a. O.) gefunden hat, ist das Eiereiweiss an sich nicht im Stande, das Herz zu ernähren. Ich habe selbst noch einige Versuche damit angestellt, von denen einer angeführt sei.

Esculentaherz. Normal H = 40 cm
P = 2,6 Scalentheile
Fr. = 48.

Eieralbuminlösung. Das Herz dehnt sich aus. Das Pulsvolum fällt rasch auf 0,2. Pulszahl unregelmässig. Nach 10 Minuten Stillstand in Diastole. Durch normale Nahrung belebt sich das Herz wieder.
H = 36 cm
P = 2,2 Scalentheile
Fr. = 50.

In dieser Eiweisslösung, die, wie sich zeigte, keine ernährenden Eigenschaften hat, wurden gut ausgewaschene rothe Blutkörper-

chen vom Rind suspendirt. Man erhält so eine Flüssigkeit, die der normalen Nährflüssigkeit im Aussehen sehr ähnlich ist.

I. Temporariaherz. Normal H = 69 cm
P = 2,9 Scalentheile
Fr. = 45.

Eiereiweiss mit Blutkörperchen.
H = 56 cm
P = 3,0 Scalentheile
Fr. = 44.

Nach 47 Minuten Blut
H = 65 cm
P = 3,1 Scalentheile
Fr. = 45.

II. Esculentaherz. Normal H = 35 cm
P = 2,3 Scalentheile
Fr. = 33.

Eiereiweiss mit Blutkörperchen.
H = 34 cm
P = 2,1 Scalentheile
Fr. = 27.

Das Herz arbeitet 4 Stunden mit dieser Nahrung.
Dann P = 1,4 Scalentheile
Fr. = 24.

III. Temporariaherz. Normal H = 60 cm
P = 3,1 Scalentheile
Fr. = 44.

Eiereiweiss mit Blutkörperchen.
H = 51,5 cm
P = 3,6 Scalentheile
Fr. = 36.

Nach 50 Minuten normale Ernährung
H = 60 cm
P = 3,0 Scalentheile
Fr. = 42.

Wie diese Versuche lehren, sind die Blutkörperchen in dieser Eieralbuminlösung wohl befähigt, die Ernährung des Herzens zu unterhalten. Es ist allerdings, wie Versuch I und III lehren, die absolute Kraft etwas vermindert, doch ist die Arbeitsleistung ganz die gleiche, wie bei normaler Ernährung.

Es drängte sich nun die Frage auf, ob auch in eiweissfreien Lösungen den Blutzellen eine ernährende Wirkung zukommen würde. Zur Beantwortung wurde eine 2proc. Lösung von Gummi arabicum verwendet, die sorgfältig mit Natriumcarbonat neutralisirt wurde, und in dieser die Blutkörperchen suspendirt.

I. Temporariaherz. Normal H = 39,5 cm
P = 2,2 Scalentheile
Fr. = 39.

Gummilösung mit Blutkörperchen.
H = 39 cm
P = 2,3 Scalentheile
Fr. = 30.

Nach 1stündiger Arbeit P = 2,5 Scalentheile
Fr. = 24.

II. Temporariaherz. Normal H = 46 cm
P = 4,3 Scalentheile
Fr. = 36.

Gummilösung mit Blutkörperchen.
H = 42 cm
P = 4,7 Scalentheile
Fr. = 36.

Nach 1stündiger Arbeit P = 4,5 Scalentheile
Fr. = 36.

III. Temporariaherz. Normal H = 50 cm
P = 1,7 Scalentheile
Fr. = 36.

Gummilösung mit Blutkörperchen.
H = 48 cm
P = 2,0 Scalentheile
Fr. = 24.

IV. Esculentaherz. Normal H = 46 cm
P = 3,1 Scalentheile
Fr. = 42.

Gummilösung mit Blutkörperchen.
H = 47 cm
P = 3,5 Scalentheile
Fr. = 36.

Es zeigte sich in diesen Versuchen, dass auch in eiv freien Lösungen die Blutzellen vorzüglich zur E tung der Herzthätigkeit geeignet sind. Die Gumm scheint sogar ein besseres Medium als die Eiweisslösung z da in allen Versuchen auch die absolute Kraft unverändert ge ist. Das Pulsvolumen ist bei allen Versuchen etwas vermeh Frequenz fast immer ein wenig vermindert, so dass die in d einheit geförderte Blutmenge ebenso gross sein wird, wie bei nc Ernährung.

Schliesslich seien einige Versuche angeführt über der fluss von Pepton auf die Contraction des Herzmu Eine Lösung von Pepton (Pepton. siccum Grübler) in phy scher Kochsalzlösung bringt das Herz in sehr kurzer Zeit zu

stand, ohne es aber zu schädigen, da bei zugeführter normaler Ernährung es dann ganz wie vorher arbeitet. Diese Lösung verhält sich nicht anders als gewöhnliche Kochsalzlösung. Löst man dagegen das Pepton in verdünntem Rinderblut, so zeigen sich folgende Veränderungen.

I. Temporariaherz. Normal H = 64,5 cm
P = 4,4 Scalentheile
Fr. = 42.

Normalnahrung mit 1 Proc. Pepton.
H = 49 cm
P = 2,5 Scalentheile
Fr. = 48.

Nach 43 Minuten peptonfreie Nahrung.
H = 47 cm
P = 2,0 Scalentheile
Fr. = 48.

II. Temporariaherz. Normal H = 70 cm
P = 2,7 Scalentheile
Fr. = 60.

Normalnahrung mit 2 Proc. Pepton.
H = 22,5 cm.
P = 2,0 Scalentheile
Fr. = 45.

Nach 2 Stunden Stillstand in Diastole.

Durch Zufuhr von peptonfreier Nahrung wird das Herz wiederbelebt.
H = 30 cm
P = 1,5 Scalentheile
Fr. = 54.

Die peptonhaltige Nahrung war demnach nicht im Stande, das erz zur vollen Kraftentfaltung zu veranlassen, die absolute Kraft r sehr vermindert, ebenso auch das Pulsvolum. Es hatte sogar n Anschein, als ob eine dauernde Schädigung des Herzens bewirkt rde, da es nicht gelang, durch Zufuhr von Normalnahrung die here Arbeitsleistung wieder herzustellen. Doch liess sich der Einnd erheben, dass zunächst schon die starke Concentration der hrflüssigkeit dem Herzen schädlich sein könnte. Oben ist nun gegt worden, dass auch eine stärker verdünnte Blut-Kochsalzlösung 10) im Stande ist, das Herz ausreichend zu ernähren. Zu einer chen wurde Pepton zugesetzt und damit eine Lösung erhalten, deren centration nicht grösser war, als die der normalen Nahrung.

III. Temporariaherz. Blut 1 : 10 verdünnt
H = 51 cm
P = 3,9 Scalentheile
Fr. = 36.

Dieselbe Nahrung mit 2 Proc. Pepton. Nach 5 Minuten P = 0,3, nach 8 Minuten Stillstand. Durch Zufuhr von Normalnahrung wird das Herz wieder arbeitsfähig.

H = 50 cm
P = 3,9 Scalentheile
Fr. = 36.

Eine Blut-Kochsalzlösung von gleicher Verdünnung mit 1 Proc. Pepton bringt innerhalb 10 Minuten das Herz wieder zum Stillstand.

Peptonfreie Nahrung belebt wieder.

H = 48 cm
P = 3,8 Scalentheile
Fr. = 36.

Diese letzten Versuche zeigen, dass das Pepton in der That giftig ist, und dass es nicht die Concentration der Lösung war, welche in den beiden ersten Versuchen einen schädlichen Einfluss ausübte. In jenen mag die längere Zeitdauer, in welcher das Herz mit dem Pepton in Berührung war, auch eine dauernde Schädigung bewirkt haben, während es im letzten Versuch gelang, das Herz immer wieder zu seiner früheren Action zu veranlassen.

Aus den geschilderten Versuchen ergiebt sich Folgendes:

Blut mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, vermag das arbeitende Froschherz sehr gut zu ernähren; ob das Blut vom Rind, Pferd oder Schwein stammt, ob der Verdünnungsgrad verschieden ist, der Effect bleibt sich ganz gleich: es wird in der Zeiteinheit dieselbe Arbeit geleistet.

Anders verhält sich das Serum, wie die Versuche zeigen. Unter dem Serum-Regime ist das Herz nicht im Stande, die gleiche Arbeit zu leisten, wie bei Bluternährung, es ermüdet offenbar sehr rasch, wie sich aus dem verminderten Pulsvolum, noch mehr aber aus der herabgesetzten Leistungsfähigkeit des Herzmuskelquerschnittes ergiebt. Die auftretenden Erscheinungen erinnern ganz an die Kohlensäurewirkung, wie sie Dreser[1]) beschreibt, wobei ebenfalls absolute Kraft und Pulsvolumen gleichzeitig abnehmen.

Da sich bei lackfarbenem Blut die gleichen Erscheinungen zeigten und sich ausserdem ergab, dass eine eigentliche Giftwirkung des gelösten Hämoglobins nicht angenommen werden konnte, so muss hieraus geschlossen werden, dass es die rothen Blutkörperchen sind, welche vorzugsweise das Herz zur Arbeit befähigen, und das zur vollkommenen Function Sauerstoff ein unbedingtes nothwendiges Erforderniss ist. Es zeigte sich zunächst, dass die rothen Blut-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXIV. Bd. S. 235.

körperchen in Kochsalzlösung nicht im Stande waren, die Herzarbeit zu unterhalten, dass vielmehr noch eine zweite Bedingung zu erfüllen war, eine Flüssigkeit von bestimmter physikalischer, dem Serum ähnlicher Beschaffenheit herzustellen. Nachdem dies auf zweierlei Art gelungen war, arbeitete das Herz in völlig normaler Weise, so dass also die künstlich hergestellte Nährflüssigkeit mit dem Blute ganz gleichwerthig war. Dieses überraschende Resultat steht mit dem von Martius aufgestellten Satze, dass nur serumalbuminhaltige Flüssigkeiten das Herz zu ernähren vermögen, in directem Widerspruch. Es müssen vielmehr die rothen Blutzellen als die hauptsächlichsten Factoren der Herzaction betrachtet werden.

IV.

Ergänzende Notiz.

Von

Dr. J. Raum.

Aus einem Referate[1]) meiner Arbeit: „Hämometrische Studien"[2]) ersehe ich, dass der von mir gebrauchte Ausdruck: „absolute Carenz" Manchen irre leiten kann. Da die von mir eruirten Daten verschieden beurtheilt werden müssen je nachdem die Thiere mit oder ohne Wasser gehungert haben, so möchte ich hiermit hervorheben, dass meine Versuchsthiere durchweg weder feste Nahrung, noch Wasser bekamen: sie befanden sich also im Zustande, den man auch vollständige, resp. complete Inanition nennen könnte. Uebrigens glaube ich, dass die ganze Darstellung meiner Beobachtungen in Bezug auf den wahren Sinn der gebrauchten Terminologie kaum irgend welche Zweifel zuzulassen vermag.

1) Centralbl. f. allg Path. u. pathol. Anatomie. 1891. Nr. 4.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVIII. Bd. Heft 1. u. 2. S. 61.

V.

Aus dem Institut für Experimentalphysiologie und dem Laboratorium der med. Klinik zu Strassburg i. E.

Ueber die Stellung des Grosshirns im Reflexmechanismus des centralen Nervensystems der Wirbelthiere.

Von

Dr. Max E. G. Schrader,
Assistent an der med. Klinik.

1. Die Leistung des Grosshirns nach Flourens.

Die Lehre von Flourens[1]) über die Bedeutung der einzelnen Theile des centralen Nervensystems für das animale Leben der Thiere bildet den hauptsächlichsten Ausgangspunkt für die im Folgenden mitgetheilten Beobachtungen; ihre Grundzüge mögen deshalb kurz vorausgeschickt werden.

Die vergleichende Untersuchung der Verrichtungen des Nervensystems führte Flourens für die Wirbelthiere zu vollständig gleichlautenden Resultaten. Es liegen demselben 3 Hauptleistungen ob:

1. „de percevoir et de vouloir", d. i. die Intelligenz, mit dem Sitze im Grosshirn;
2. „de sentir: de recevoir et de transmettre les impressions", d. i. die Sensibilität, mit ihrem Sitz im Mittelhirn, z. B. Corpora bigemina für das Auge bei den Tauben;
3. „d'exciter immediatement la contraction musculaire: excitabilité", mit ihrem Sitz im Nerv, der Medulla oblonga und der Medulla spinalis.

An einer Bewegung des Thieres betheiligen sich: das Rückenmark und der Nerv durch directe Hervorrufung einer Muskelcontraction, die Medulla oblongata durch Vereinigung der verschiedenen Einzelcontractionen zu Gesammtbewegungen der Muskelgruppen. Das Kleinhirn weiter verbindet die letzteren zu geordneten Ortsbewegungen (Gang, Flug). Das Grosshirn endlich beschränkt sich darauf, die Bewegung zu „wollen".

Für die Empfindung dient als Beispiel das Sehen. Die Retina ist „empfindlich", der N. opticus „erregbar". Die Corpora bi- oder quadrigemina empfangen den Reiz und übertragen ihn einmal auf die

motorischen Nerven der Iris (Pupillarspiel), zweitens auf das Grosshirn, hier allein entsteht die Gesichtsempfindung.

Das Wirbelthier verliert mit seinem Grosshirn alle Wahrnehmungen, alle Instincte, alle intellectuellen Fähigkeiten, vor Allem den Willen. Das Thier ohne Grosshirn ist blind, taub, vermag nicht zu riechen, zu schmecken, zu tasten. Es kann nicht wollen, sich nicht erinnern, nicht urtheilen. Dagegen besitzt es noch die Fähigkeit, Reize durch seine sensiblen Nerven aufzunehmen und in Bewegungen umzusetzen, jedoch nur in den Muskelgruppen, welche dem Sinnesorgan besonders zugeordnet sind. So macht noch Lichtreiz die Pupille sich contrahiren, vermag aber nicht auf die Körperbewegungen zu wirken. Dagegen setzt Hautreiz den Ortsbewegungsapparat in Thätigkeit.

Die Bewegungen der entgrosshirnten Thiere erfolgen nur auf Hautreize, ohne diese verharrt das Thier in vollständiger Ruhe. Die durch Erregungen der Hautnerven ausgelösten Bewegungen entgrosshirnter Thiere sind in normalem Maasse coordinirt. Die complicirtesten Balancirbewegungen werden mit grösster Präcision ausgeführt. Erst der Verlust des Kleinhirns hebt diese Fähigkeit auf. Es bleibt dann nur die Erregbarkeit der Muskelgruppen von der Haut aus ohne geregelten locomotorischen Erfolg übrig. Diese hat ihren Sitz in der Medulla oblongata und dem Rückenmark.

Während so die Aufgaben der einzelnen Hauptabschnitte des centralen Nervensystems scharf gesondert sind, keine in die andere übergreift, sind andererseits die Hauptabschnitte in sich vollkommen gleichwerthig, jedes Theilchen derselben ist potentiell im Besitz der ganzen Function.

Dieser letztere Satz der Lehre von Flourens ist besonders auf das Grosshirn gemünzt. Bei schichtweiser Abtragung des Grosshirns sah Flourens erst bei einem ziemlich tief gelegenen Punkte, und dann mit einem Male, die ganze Function des Grosshirns schwinden. Er kommt so zu einer nahezu mathematisch punktförmigen Localisation der einheitlichen untrennbaren Grosshirnfunction des Bewusstseins — der Seele. Es entsprach dies einmal seinem „Noeud vital" in der Medulla oblongata als Centralsitz des vegetativen Lebens und kam andererseits völlig überein mit einem allgemeinen Postulat des damaligen Denkens, der Annahme eines untheilbaren „einigen Bewusstseins."

Flourens trug mit dieser Formel den Sieg davon über den Versuch Gall's, die Grosshirnfunctionen zu sondern und getrennt zu localisiren.

Während die Bestimmung der Grosshirnfunctionen von Flourens trotz gewichtigen Widerspruchs (Magendie, Cuvier, Longet)

bis vor Kurzem als gesicherter Besitz der Wissenschaft galt, hat seit Entdeckung der motorischen Reizpunkte an der Grosshirnoberfläche der Kampf der Meinungen über die Localisation der einzelnen Grosshirnfunctionen nicht aufgehört. Unverdächtig weisen verschiedene Thatsachen auf eine solche Grosshirnlocalisation hin: einmal die schon erwähnten motorischen Reizpunkte, ferner die Beziehungen bestimmter Hirntheile zu gewissen Sprachstörungen und Lähmungen, endlich lässt die Gehirnanatomie keinen Zweifel darüber, dass sich geschlossene, functionell verschiedene Nervenbahnen bis in die weisse Markmasse des Grosshirns verfolgen lassen. Ob der Grosshirnrinde aber locale Verschiedenwerthigkeit zukommt in dem Sinne, dass Exstirpation umschriebener Stellen bestimmte Functionen für die Dauer aufhebt, das steht noch dahin. Von einer Seite ist eine solche Localisation als ein Postulat des Denkens bezeichnet worden, zum Zeichen, wie sehr sich seit Flourens die Postulate des Denkens geändert haben müssen.

Die modernen Untersuchungen über die Localisation in der Grosshirnrinde setzen sämmtlich die Angaben von Flourens über die Functionen des gesammten Grosshirns als richtig voraus. Mit der Prüfung dieser Voraussetzung werden sich die folgenden Blätter beschäftigen; sie werden zeigen, dass die beiden Hauptsätze von Flourens: „Das entgrosshirnte Thier zeigt keine spontanen oder willkürlichen Bewegungen“, und zweitens: „Es erweist sich als beraubt aller höheren Sinnesempfindungen“, aufgegeben werden müssen.

Ich hoffe, dass die genauere Kenntniss des Verhaltens der Thiere ohne Grosshirn auch manchen Widerspruch, zu dem die Untersuchungen über die Grosshirnlocalisation geführt haben, aufheben wird.

2. Bewusstsein und Reflex.

Die Untersuchungen von Flourens und seinen nächsten Nachfolgern gingen darauf aus, das Organ des „Bewusstseins“, „der Seele“ zu finden, wo die Erregungen der Sinnesorgane als bewusste Wahrnehmungen registrirt werden, und von dem aus der „Wille“ den Körper in Bewegung setzt. Im Gehirn allein konnte damals dieses Organ gesucht werden, da das Rückenmark als Leitungsorgan den peripheren Nerven zugesellt wurde. Für die dem Bewusstsein des Menschen vollständig entzogenen vegetativen Lebensäusserungen war das „automatische“ Centralorgan in der Medulla oblongata entdeckt, dazu trat nun in der Lehre von Flourens das Grosshirn als mit „Spontaneität“ ausgestattetes Organ des Bewusstseins. Eine nebensächliche Rolle nur war den Reflexen zugewiesen. Ob zu diesen

directen Umsetzungen einer sensiblen Erregung in eine motorische ein Centralorgan überhaupt von Nöthen, erschien zweifelhaft.

Der bedeutende Fortschritt, welchen die Physiologie des centralen Nervensystems seit Flourens gemacht hat, besteht nun darin, dass sie den Reflexvorgang zum Ausgangspunkt ihrer Untersuchungen genommen und in ihm das allgemeine Schema der Function des Centralnervensystems aufgedeckt hat. Das Rückenmark als Centralorgan der Reflexe stürzte die Alleinherrschaft der Medulla oblongata und trat selbst in Concurrenz mit dem Grosshirn als Sitz der „Spontaneität".

In dem Reflex verfolgen wir den gesetzmässigen, causalen Zusammenhang zwischen sensibler Erregung und motorischer Entladung.

Der Reflex ist den sogenannten vegetativen und den animalen Functionen gemeinsam, für beide das Schema. Er bezeichnet einen sicheren Weg der Innervationsvorgänge, erlaubt es, die den Ablauf derselben fördernden oder störenden Bedingungen zu erkennen; sein Centrum hat die Eigenschaft, sensible Erregungen in motorischen Impuls umzusetzen.

Wie das Centrum diese Aufgabe erfült, danach zu fragen, hat die Physiologie vor der Hand aufgehört. Ihre Kenntniss von dem Centrum beschränkt sich darauf, zu wissen, dass dies geschieht und unter welchen Bedingungen. Das Centralorgan als Reflexcentrum leistet also die Ueberleitung der sensiblen Erregung in die motorische Bahn und wird darin durch hemmende und störende Einflüsse, welche ihm direct von der Peripherie oder auf intracentralen Bahnen zukommen, bestimmt, ausserdem aber vermag es auch solche Erregungen für lange Zeit aufzubewahren, was man mit übertragenem Ausdruck „Gedächtniss" genannt hat. In diesen Eigenschaften erkennt man die Grundlage der „Automatie und Spontaneität" der älteren Physiologie wieder. Ihnen ist völlig Genüge geschehen, wenn man das Entstehen von Innervationsvorgängen bei dem Stoffwechsel der Nervenzellen neben ihrer Thätigkeit als Reflexcentrum zugiebt. Wenn wir alle Innervationsvorgänge nach dem Schema des Reflexes untersuchen, so führt uns dieser Weg nothwendig auch zu der Erkenntniss der Eigeninnervation des Centrums nach der einen Richtung, welche uns allein zugängig ist. Wir werden alle diejenigen Innervationsvorgänge dem Centrum als solchem zuweisen, welche sich der Analyse nach dem Reflexschema entziehen.

Die Vorgänge des vegetativen Lebens hat der Reflexbegriff in überraschender Weise klargelegt. Darauf beruht das Vertrauen, mit dem wir dem Reflex auf dem Gebiet des animalen Lebens folgen, in der Hoffnung, dass er dort die Spontaneität ebenso auflösen wird

wie hier die Automatie. Die Aufgabe ist schwieriger, weil sich unser Bewusstsein überall hier in den Vordergrund stellt, und es von vornherein viel mehr Aussicht zu bieten scheint, diesem unsere Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Ich unterlasse es, meine Stellung zu der Bewusstseinsfrage darzulegen. Die physiologische Deutung des sprachlichen Ausdrucks, der überall auf das Bewusstsein reflectirt, muss man auf alle Fälle mit in den Kauf nehmen. Ein Beispiel mag das erläutern und die Wahrung meines Standpunktes übernehmen. Wenn geschildert wird, wie entgrosshirnte Thiere sich im Raume bewegen, und wenn ich zu dem Schluss komme: „sie sehen", so ist mit diesem Worte weit mehr gesagt, als behauptet werden kann. Wir meinen: es bewegt sich das Thier so, dass bei seinen Bewegungen nothwendig die Erregungen der Netzhaut bestimmend mitwirken. Ich meine aber nicht zu wissen, dass das Thier dabei eine ähnliche Empfindung habe, wie wir, wenn wir sehen, es kann vielmehr subjectiv völlig blind sein und ist es wahrscheinlich auch.

Für Flourens war eine solche Trennung undenkbar, für ihn war es Postulat: Ein Thier ohne Bewusstsein musste blind sein, musste willenslos, also bewegungslos sein; hätte ihm ein Experiment gezeigt, dass ein Thier ohne Grosshirn diese Eigenschaften nicht hatte, so hätte er geschlossen, dass es noch Bewusstsein besässe.

Ich glaube, den experimentellen Beweis hierfür geliefert zu haben, sehe mich aber nicht gezwungen, deshalb das Bewusstsein aus dem Grosshirn etwa in das übrige centrale Nervensystem zu verlegen und den alten Streit um die Rückenmarksseele wieder zu beginnen. Unsere Auffassung von dem Verhältniss zwischen Reflex und Bewusstsein vermag diesen Streit auch nicht zu lösen, aber sie entzieht ihm das Object. Damals lautete die Frage; Reflex oder Bewusstsein? Nach unserer Ansicht kann sie richtig nur lauten: Reflex mit oder ohne Bewusstwerden? Daran schliesst sich allerdings die zweite Frage: Wo findet dieses Bewusstwerden statt? So kehren wir auf unserem Wege wieder zurück zu dem Problem, von dem Flourens ausgeht, aber das Bewusstsein hat auf diesem Wege seinen metaphysischen Charakter verloren. Um bei unserem Beispiele zu bleiben: Die entgrosshirnte Taube sieht nachweislich; haben wir Grund anzunehmen, dass sie mit Bewusstsein sieht, d. h. so ihre Gesichtseindrücke verwerthet; dass wir ihr ein dem unsrigen ähnliches Bewusstsein zuerkennen müssen, so werden wir genöthigt sein, uns Jenen anzuschliessen, welche auch ausser dem Grosshirn Bewusstseinsvorgänge annehmen; ist der Beweis nicht zu bringen, so werden wir im Gross-

hirn das Bewusstwerden des Sehens suchen. Müssten wir aber auch diese Frage unentschieden lassen, so würde dadurch die physiologische Beobachtung und Deutung nicht geschädigt werden.

Unsere Aufgabe ist, die Innervationsvorgänge an dem Schema des Reflexes zu analysiren, beginnend von dem Einfachsten, um auf so gewonnenem sicheren Grunde fussend die Functionen des Grosshirns als Centralorgan zu studiren. Das „Bewusstsein" tritt erst da für uns auf, wo es mit einiger Sicherheit nach menschlichem Vorbilde erkannt werden kann. Es ist nicht das Primäre, nicht der Ursprung des Reflexes, sondern ist gebunden an dessen höchste Formen.

Was das Grosshirn in dem grossen Reflexmechanismus des centralen Nervensystems leistet, muss sich zeigen, wenn man das Verhalten des Thieres ohne Grosshirn mit dem des normalen vergleicht. Entweder können durch die Abtragung des Vorderhirns Reflexe unwiederbringlich verloren gehen, dann ist das Centrum vernichtet, oder die zu- oder ableitenden Bahnen sind unterbrochen; oder es können die Reflexe erhalten sein, aber in ihrem Ablauf mehr oder weniger verändert erscheinen, dann ist ein Centrum oder dessen Verbindungsbahnen zerstört, welche auf intracentralem Wege die eigentlichen Reflexcentren beeinflussen.

3. Ueber das Verhalten entgrosshirnter Wirbelthiere.

Die oben entwickelte Aufgabe: an der Hand des Reflexschemas das centrale Nervensystem, insbesondere die Bedeutung des Grosshirns für dasselbe zu analysiren, zerfällt in 2 Theile: einmal sind die einzelnen Functionen in ihrer Abhängigkeit von dem Grosshirn zu erläutern, und zweitens sind die anatomischen Wege aufzuweisen, welche diese Abhängigkeit vermitteln. Wir werden zuerst erörtern, wie weit die erste Aufgabe zu lösen gelungen, und nur kurz eine anatomische Bemerkung vorausschicken, welche als morphologische Begründung der ganzen Reflextheorie gelten kann.

Soweit bis jetzt genauere anatomische Untersuchungen vorliegen, zeigt die ganze Reihe der Wirbelthiere eine sehr auffallende Uebereinstimmung im Bau des Rückenmarks, während ebenso sehr die grosse Verschiedenheit in der Entwicklung des Gehirns und vor Allem des Grosshirns in die Augen springt.*) Als physiologisches Correlat

*) Ohne Weiteres lässt sich dieses Organ von einem Epithelhäutchen bei niederen Fischen bis zum menschlichen Grosshirn in seiner stetigen und auffallend schnellen Entwicklung verfolgen. Charles Marsh[3]) hat in der neuesten Zeit dieser Thatsache eine höchst interessante paläolontische Beobachtung an die Seite gestellt. Er fand, dass von der Kreidezeit her wesentlich das Grosshirn der ein-

zu diesen Thatsachen der vergleichenden Anatomie wäre zu erwarten eine im Wesentlichen gleichbleibende Function des Rückenmarks und eine an Umfang zunehmende Leistung des Gehirns, speciell des Grosshirns. Ferner würde man von vornherein erwarten dürfen, dass im Wesentlichen das, was ein niederer Fisch ohne Grosshirn leistet, auch jedes höher stehende Wirbelthier ohne dasselbe zu Wege bringen wird, und dass darüber hinaus erst die eigentliche Wirkungssphäre des Grosshirns liegen dürfte. Man würde also geneigt sein, bei einer Vergleichung der Leistung des Centralnervensystems der verschiedenen Wirbelthierklassen in der zunehmenden Mannigfaltigkeit in der Hauptsache den Ausdruck der Entwicklung des Grosshirns zu suchen, und würde erwarten, dass das physiologische Experiment, die Beobachtung entgrosshirnter Thiere, zu dem gleichen Resultat führen müsse. Bisher hat das Experiment diese Probe auf das Exempel nicht geliefert. Die Resultate von Flourens bis auf Munk haben vielmehr ergeben, dass dem entgrosshirnten höheren Wirbelthier durchaus nicht ein annähernd gleiches Maass von ungestörter Function bleibt, sondern dass vielmehr, je höher das Thier in der Reihe steht, um so umfangreicher der Ausfall an Functionen auch solcher Art ist, wie sie bei dem niederstehenden Thiere erhalten bleiben. Dieses Ergebniss führte zu der physiologischen Theorie von dem Wandern der Functionen vom Rückenmark in das Gehirn. Mit diesem Ergebniss der Grosshirnexstirpationen stimmt aber der anatomische Befund durchaus nicht überein; das Rückenmark erleidet in der aufsteigenden Thierreihe durchaus nicht eine entsprechende Vereinfachung seines Baues. Es widerspricht ihm vor Allem eine andere völlig einwurfsfreie Versuchsreihe, die der Durchschneidungen des Rückenmarks, welche unwiderlegbar zeigt, dass genau dieselbe Fülle von Functionen den entsprechenden isolirten Rückenmarkssegmenten in der Wirbelthierreihe eigen ist.

Zugleich aber geben diese Untersuchungen einen Fingerzeig für eine andere widerspruchsfreie Erklärung der bisherigen Beobachtungen an entgrosshirnten Thieren.

Durchschneidet man einem Frosch das Rückenmark, so lässt das abgetrennte Segment sofort alle seine Functionen erkennen, unmittelbar nach dem Schnitt beginnt das lebhafteste Reflexspiel. Bei der Taube ist es noch ebenso, dagegen folgt bei dem Säugethier auf die Durch-

---

zelnen Wirbelthiergruppen gewachsen. Ferner, dass in derselben Gruppe das Gehirn eines für weitere Entwicklung ausgerüsteten Säugethiers grösser ist, als das Durchschnittsgehirn dieser Gruppe in der gleichen Periode und umgekehrt das Gehirn einer aussterbenden Rasse kleiner.

trennung zuerst ein Stadium der Lähmung in dem abgetrennten Stück, welches wochenlang anhalten kann. Lange Zeit wurde es für definitiv angesehen, so dass die Operation gleich gesetzt werden konnte mit der Durchschneidung eines peripheren Nerven und die Lehre begründete von dem Rückenmark als Hauptnerv des Körpers und von dem Sitz aller centralen Functionen im Gehirn. Erst die Untersuchungen von Goltz[1]) haben der Erkenntniss Bahn gebrochen, dass jenes Stadium völliger Lähmung eine vorübergehende Hemmung darstellt der im Rückenmark des Säugethiers ganz so wie in dem der Amphibien und Vögel localisirten Functionen. Ein solches Lähmungsstadium ist bei den Säugethieren auch nach Grosshirnoperationen in weit höherem Maasse zu erwarten, und es könnte sehr wohl sein, dass die erheblichen Unterschiede in den zurückbleibenden Leistungen der entgrosshirnten Thiere der verschiedenen Wirbelthierklassen nicht der Ausdruck sind einer geringeren Leistungsfähigkeit des erhaltenen centralen Nervensystems, sondern die Folge einer stärkeren Schädigung, welche die gleichleistungsfähigen Centren durch die Verletzung des enger mit ihm verbundenen Grosshirns vielleicht nur vorübergehend erleiden. Dieser Gedanke liegt den Untersuchungen von Goltz über die Verrichtungen des Grosshirns der Hunde zu Grunde. Er stellt unabweisbar die Forderung, bei der Verwerthung der Beobachtungen von den erhaltenen Functionen auszugehen, die Grosshirnleistung vor Allem durch negative Beschränkung zu bestimmen; durch die Menge der Parallelversuche und die Dauer der Beobachtungen die Störungen möglichst zu beschränken, kurz darauf auszugehen, nicht die Leistung des Grosshirns, sondern die des Centralnervensystems ohne Grosshirn zuerst festzustellen. Was der Vergleich des operirten Thieres mit dem normalen an Verlust zeigt, bleibt immer eine Summe von Störungen, nämlich der Verlust der Grosshirnfunction plus störende Einflüsse der Folgen des operativen Eingriffs auf Leistungen des Restes des centralen Nervensystems. — Ein Beispiel: Flourens behauptet, dass seine entgrosshirnten Tauben deshalb blind sind, weil im Grosshirn das centrale Sehen stattfindet. Die Beobachtung, dass Tauben ohne Grosshirn sehen können, beweist, dass diese Deutung falsch ist, dass bei diesen Thieren das Sehcentrum nicht ausschliesslich dem Grosshirn angehört. Die Tauben von Flourens waren also blind, weil indirect auch das im Mittelhirn gelegene Sehcentrum gelitten hatte. Erst der Vergleich einer Taube, welche trotz Entfernung des Grosshirns sieht, mit einer normalen wird Aufschluss geben können über die Betheiligung des Grosshirns an dem Sehact dieser Thiere.

Der lebhafte Streit, welcher über unser Problem seit 20 Jahren geführt wird, lässt die Wichtigkeit der angeführten Unterscheidung zwischen der Leistung des Grosshirns als Centralorgan bestimmter Functionen, welche mit seiner Vernichtung definitiv ausfallen müssen, und seiner Bedeutung für andere, anderswo gelegene Centren auf intracentralem Wege deutlich hervortreten. Goltz[5]) suchte fast ausschliesslich die Leistung, welche mit Verlust des Grosshirns definitiv ausfällt, und weigerte sich vorher, in eine Analyse der mannigfachen Störungen einzutreten, welche der Grosshirnverletzung folgen, ohne einen Functionsausfall zu bedingen; sie wurden als Reiz- oder Hemmungswirkungen vor der Hand ausgeschieden. Seine Richtung könnte man die physiologische nennen. Die Pathologen, voran Hitzig[6]), beschritten eine andere Bahn. Sie interessirt vor Allem die constant vom Grosshirm aus zu erzeugende Störung, weil sie von der menschlichen Pathologie ausgehen und vor Allem deren Bedürfnissen gerecht zu werden suchen. Sie überschreiten aber weit ihre Berechtigungssphäre, wenn sie ohne Weiteres das nervöse Centrum der Function dorthin verlegen, von wo aus sie dieselbe constant stören können. Die erste Richtung verlor das Interesse des Pathologen, weil sie von einer Verwerthung der Hitzig'schen Reizpunkte für die Lehre von der Grosshirnfunction absah; die zweite forderte die erfolgreiche Kritik des Physiologen heraus, weil sie aus den erwähnten Reizpunkten motorische oder psychomotorische Centren machte, wobei sie den Begriff eines Centrums im centralen Nervensystem opferte. In allen Differenzpunkten tritt diese Einseitigkeit des Standpunktes der Beobachter als Grund deutlich hervor.

Es ist deshalb mit Bestimmtheit zu erwarten, dass mit der Zeit die Deutung der Ergebnisse der experimentellen Untersuchung in vollen Einklang kommen wird mit den sicheren Resultaten der vergleichenden Anatomie, den berechtigten Forderungen der Pathologie und dann auch eine sichere Grundlage liefern wird für psychologische Betrachtungen.

a) Fische.

Schädel und Gehirn treten zuerst bei den Fischen auf. Während das Rückenmark, die Medulla oblongata, das Kleinhirn und das Mittelhirn diesen Theilen des centralen Nervensystems bei den höheren Wirbelthieren an äusserer Gestaltung und im inneren Bau sehr nahe kommen, fällt die geringe Entwicklung des Vorderhirns sofort in die Augen. Nur das Corpus striatum scheint bei den meisten mit Sicherheit nachweisbar zu sein; dagegen besteht der Manteltheil des Gross-

hirns nur aus einer zusammenhängenden Schicht von Epithelzellen, ohne ausgesprochenen nervösen Charakter.

Die anatomische Mannigfaltigkeit im Bau des Gehirns bei den verschiedenen Fischarten ladet sehr zu einer vergleichend physiologischen Untersuchung ein. Bis jetzt stehen uns aber eigene Beobachtungen noch nicht zu Gebote, wir können nur auf die Untersuchungen von Steiner[7]) verweisen, aus welchen hier nur die Thatsache interessirt, dass Steiner einen wesentlichen Ausfall an Function nach Entfernung dieses unentwickelten Vorderhirns nicht beobachten konnte.

b) Amphibien.

Am Frosch, welcher ein sehr gut entwickeltes Vorderhirn besitzt, sind seit Flourens sehr oft Beobachtungen über die Folgen der Exstirpation desselben angestellt worden. 1883 hat Eckhard[8]) in seiner Geschichte der Experimentalphysiologie des Froschhirns diese Beobachtungen kritisch gesichtet. Er kommt zu dem Resultat, indem er sich im Wesentlichen an die Ausführungen von Goltz[9]) anschliesst, dass sich der grosshirnlose Frosch in keinem Mittel spontan bewegt, dass er vollständig bewegungslos bleibt, wenn man ihn nicht reizt und an der freien Athmung nicht hindert. Wird er aber auf diese Weise zu Bewegungen gebracht, so verwerthet er bei denselben Gesichtseindrücke, Muskel- und Tastempfindungen — ob ein entgrosshirnter Frosch noch hört, bleibt zweifelhaft. — Die Empfindungen, welche mit dem Athmungsbedürfnisse verknüpft sind, besitzt er noch, verloren hat er dagegen alle Instincte (Flourens). Er frisst nicht von selbst: einmal weil er überhaupt nichts „von selbst“ thut, dann aber auch, weil er kein Nahrungsbedürfniss verspürt. Er hat auch den Fortpflanzungstrieb verloren, und endlich ist er stumm geworden; nur reflectorisch ist seine Stimme noch zu erregen (Goltz).

Es entspricht dieses Bild im Wesentlichen den Forderungen der Flourens'schen Lehre. Einige Jahre später vermochte ich[10]) zu zeigen, dass dieses Bild jedoch nicht zutreffend ist für den reinen Verlust des Vorderhirns (Grosshirnrinde und Corpus striatum), sondern bezogen werden muss auf Thiere mit Entfernung, resp. Verletzung des Grosshirns plus der Thalami optici. Es zeigte sich, dass Frösche, bei welchen die letzteren erhalten waren, ein durchaus anderes Verhalten darboten, obwohl sie das ganze Grosshirn verloren hatten.

Es wurde beobachtet, dass solche Thiere „spontan“ auch den erschütterungssicheren Galvanometerpfeiler verlassen, dass sie zwischen Land- und Wasseraufenthalt wechseln, ganz wie normale Thiere, dass sie wie diese Winterquartiere beziehen und mit dem Beginn des

glocken Männchen und Weibchen, welche eben in der Begattung begriffen waren, von einander getrennt, bald so, dass die Männchen unter der Glocke sassen, bald so, dass die Weibchen isolirt waren, bald beide eingesperrt wurden. Es wurden dann nach einem bestimmten Zeitraum die vereinigten Paare notirt und der Ort, wo sie sich befanden. Ausser der Brunstzeit wurden Parallelversuche angestellt. Der Austausch war zur Brunstzeit kein wesentlich lebhafterer, als ausser derselben. Es wanderten die Männchen zu den Weibchen und umgekehrt mit oder ohne Grosshirn, ohne deutlichen Unterschied; es vereinigten sich bunt durcheinander die Geschlechter, ohne dass das Fehlen des Grosshirns die Concurrenz erschwert hätte. Waren genug brünstige Weibchen vorhanden, so kam es nicht vor, dass ein Männchen ohne Grosshirn sich an einem anderen Männchen vergriffen hätte. Nur einmal wurde beobachtet, dass ein entgrosshirntes Männchen das Weibchen verkehrt, das Abdomen hinter den Hinterbeinen umarmt hatte, wie das in seltenen Fällen auch bei normalen Thieren vorkommt; auch das entgrosshirnte corrigirte wie die normalen nach einiger Zeit die fehlerhafte Stellung.

Diese Versuche führten demnach zu dem Resultat, dass durch den Verlust des Grosshirns der Frosch in seinem Fortpflanzungsgeschäft nicht nachweislich gestört wird, sie liefern aber auch zugleich den Schlüssel zu dem Verständniss dieser auffallenden Ergebnisse, indem sie zugleich zeigen, wie wenig mehr von centraler Nervenfunction der normale Frosch besitzen muss.

Mit diesen Beobachtungen sind die Versuche gut vereinbar, welche Goltz anstellte, um festzustellen, woran das normale Froschmännchen sein Weibchen erkennt. Er kam zu dem Ergebniss, dass nicht die höheren Sinnesorgane, sondern wesentlich der Tastsinn das Männchen leitet, die allgemeine Körperform des trächtigen Weibchens allein nöthig ist, um bei dem normalen Thier den Umklammerungsreflex nicht nur auszulösen, sondern auch für die Zeit der Begattung (gelegentlich wochenlang) zu erhalten. An anderer Stelle haben wir gezeigt, dass erst nach Durchschneidungen im Bereich des Zwischenhirns Tastsinnsstörungen bei den Fröschen nachweisbar werden. Hier, im Zwischenhirn haben wir also auch den Ort zu suchen, wo der Umklammerungsreflex für den Begattungsact zweckmässig gestaltet wird. Wie Goltz gezeigt hat, gehört der Umklammerungsreflex dem Vorderbeinsegment an. Die centripetale Bahn sind die sensiblen Nerven der Vorderbeine und der Brust, die centrifugale die motorischen Armnerven. Der Reflex spielt aber im normalen Thier nur, wenn die Erregbarkeit des Centrums in der Brunstzeit hochgradig gesteigert ist; auch diese Steigerung der

den Gesichtssinn in erstaunlicher Weise, wie zuerst Goltz genauer studirte und Blaschko, ein Schüler Munk's, in vollem Umfange bestätigte. Es könnte sich aber ein Unterschied zeigen, wenn beide Thiere darauf angewiesen sind, unter Schwierigkeiten ein bestimmtes Ziel zu erreichen. Dies ist in folgendem Versuch der Fall.

Normale und entgrosshinte Frösche befinden sich in einem Gefäss, dessen Deckel aus einer Glocke aus weitmaschigem Drahtgeflecht besteht, welche an ihrer Kuppe eine runde Oeffnung zeigt, reichlich gross, dass mehrere Frösche durch dieselbe entweichen können. Die so eingesperrten Thiere suchen ihrem Gefängniss zu entrinnen, die einen setzen sich auf den Boden des Gefässes zurecht, fassen den Rand der Oeffnung oben fest ins Auge und mit einem wohlgezielten Sprung erreichen sie den Rand oder springen über denselben hinaus. Andere beginnen an der Drahtwand in die Höhe zu klettern und versuchen immer wieder vergeblich sich durch die Maschen desselben hindurch zu drängen. In der Kuppe wird die Sache schwieriger, viele stürzen herab, um von Neuem die Arbeit zu beginnen, einige gelangen an die Oeffnung und entkommen. Bei diesem Versuch, welcher nebenbei die Kletterkunst sehr schön demonstrirt, verhalten sich nun die entgrosshirnten Frösche genau wie die normalen. Beide erreichen zum Theil durch einen Sprung die Freiheit, beide erklettern sie zum anderen Theile. Welcher Weg eingeschlagen wird, hängt wesentlich davon ab, ob sich die obere Oeffnung oder die Drahtwand auf der Retina der Thiere abbildet. Die Form der Glocke bedingt es, dass dem kletternden Thiere der obere Ausgang nicht eher in das Gesichtsfeld kommt, als bis es denselben erreicht hat. Das Verhalten der Kletterer zeigt nun, dass sie der Form der Glocke folgen, aber nicht etwa in der Erinnerung oder in der Vorstellung die Lage des Ausgangs kennen und demselben zustreben. So oft auch dieser Versuch wiederholt wurde, die Statistik desselben ergab im Ganzen das Resultat: weder erreicht der einzelne Frosch mit Grosshirn schneller den Ausgang, noch gelangen in derselben Zeit mehr Frösche mit Grosshirn ins Freie als ohne dasselbe.

Aber vielleicht ist die Freiheit für den Frosch kein so grosses Gut, um es mit Aufbietung aller Kräfte zu erstreben. Ein stärkerer „Trieb" weckt diese vielleicht erst. Nach der Intensität, mit der das Männchen das Weibchen bei der Begattung umklammert, sollte man erwarten, dass in der Brunstzeit die Geschlechter sehr energisch zu einander strebten. Es wurde deshalb um diese Zeit in 3 Frühjahren der Versuch in entsprechender Weise modificirt. In der Froschwanne und den Teichen des Instituts wurden durch die erwähnten Draht-

ohne Hemmung spiele, da das Hemmungscentrum fehlt. Dies ist aber durchaus nicht der Fall, sondern ein solches Thier steht im schärfsten Gegensatz zu den Froschmännchen, welchen die Medulla oblongata quer durchtrennt ist, die also ausser Vorder- und Mittelhirn auch noch das vordere Drittel des Nachhirns verloren haben; bei diesen spielt der Umklammerungsreflex erst ohne Hemmung, bei jenen scheint er fast zu fehlen. Wir haben geschlechtsreife Männchen nach jener Operation monatelang am Leben erhalten und sie in der Brunstzeit wochenlang mit trächtigen Weibchen zusammengesperrt, ohne dass es zu einer dauernden Vereinigung gekommen wäre. Legt man einem solchen Thier ein Weibchen in die Arme, so verhält es sich gegen dasselbe wie ein normales brünstiges Männchen, das man auf ein anderes Männchen oder einen beliebigen passenden Gegenstand legt; nach einem kurzen reflectorischen Schluss der Arme wird die Umarmung wieder gelöst. Diese Beobachtung bezieht sich auf ein negatives Verhalten der Thiere und ist deshalb nur mit Vorsicht zu verwenden. Sollte sie aber sich als ausnahmslos herausstellen, so würde ihre Deutung nach dem, was wir schon wissen, nicht schwer fallen.

Der normale Ablauf des Begattungsactes ist dadurch gewährleistet, dass in der Brunstzeit die Erregbarkeit des Umklammerungscentrums einen ganz bestimmten Höhegrad erreicht, dergestalt, dass zwar jeder Körper, welcher dem brünstigen Männchen in die Arme geräth, den Reflex auslösen kann, dass aber nur die tactilen Erregungen, welche die Körperform des trächtigen Weibchens liefert, geeignet sind, die reflectorische Umarmung auf die Dauer zu erhalten. Hat das Weibchen gelaicht, so fällt einmal dieser Reiz fort, gleichzeitig sinkt durch die Entleerung des Samens der Erregungszustand des Centrums, und der Krampf löst sich. Die Entfernung des Grosshirns ändert nichts Wesentliches. Der Verlust des Mittelhirns beraubt das Thier der feinen Tastempfindungen. Das Centrum kann noch erregt werden, aber es fehlen die tactilen Reize, welche allein es dauernd innerviren bei gleichbleibender Erregbarkeit; deshalb kommt es bei einem Thiere, welches nur noch die Medulla oblongata und das Rückenmark besitzt, nicht zu der regelrechten Begattung. Die Durchschneidung der Medulla oblongata endlich steigert die Erregbarkeit des Centrums und entfesselt den Umklammerungskrampf als einfachen spinalen Reflex; jetzt wird ohne Unterschied Alles umarmt, was in den Bereich der Arme kommt.

Eine befriedigende Deutung finden im Anschluss an diese Auffassung auch jene Beobachtungen von auffallenden Abweichungen

im Begattungsact, welche seit Langem dem Frosch als „geschlechtliche Verirrungen“ nachgesagt werden. Es handelt sich nicht um einen „perversen Geschlechtstrieb“, wenn einmal eine Schaar Frösche einen Karpfenteich entvölkert, weil die umarmten Fische durch Störung ihrer Athmung erstickt werden, oder wenn die Rana temporaria die Esculenta-Weibchen bevorzugt, oder wenn endlich ein Männchen seines Gleichen umarmt. Diese Beobachtungen sind vielmehr Beweise dafür, dass die Tasteindrücke in der That das Bestimmende sind, dass, wenn der Frosch sich eine Vorstellung von dem Gegenstand seiner Neigung machen sollte, diese höchst wahrscheinlich wesentlich auf Tastempfindungen basirt sein dürfte. Und zweitens, dass die Auswahl nach solchen Tastempfindungen schon in normalen Grenzen leicht gestört wird, wenn aus irgend welchen Gründen die trächtigen Weibchen fehlen und die Steigerung der Erregbarkeit des Centrums dieses auch schon auf nicht völlig adäquate Reize ansprechen lässt.

Der Fortbestand der Art ist nur dadurch gesichert, dass die verwandten Species verschiedene Brunstzeiten haben, nicht dadurch, dass die einzelnen Thiere die Fähigkeit besitzen, ihre eigene Species von der verwandten mit Sicherheit zu unterscheiden. Verspätet man die Brunstzeit der Landfrösche durch Aufbewahren derselben in kalten Räumen bis zum Beginn der Brunstzeit der Wasserfrösche, so machen meistens die männlichen Landfrösche keinen Unterschied in den Weibchen und umgekehrt.

Ist aber der Tastsinn der eigentliche Führer des Männchens, so kann es nicht Wunder nehmen, wenn in unseren Versuchen ein Anlocken des Männchens aus der Ferne, ein systematisches Aufsuchen von Seiten der Männchen nicht demonstrirt werden konnte. Wenn man aus den Versuchen in der Gefangenschaft auf die Vorgänge des freien Lebens schliessen darf, so folgt daraus, dass der Zufall die Paare zusammenführt, wozu das gemeinsame Leben die Gelegenheit reichlich bietet.

Es wäre sehr interessant, bei anderen Amphibienarten, welche mehr als Einsiedler leben, diese Vorgänge genauer zu verfolgen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei diesen die höheren Sinnesorgane mehr zur Geltung kommen, als bei dem Frosch.

So scheint uns die Biologie des Fortpflanzungsactes mit den physiologischen Experimenten über denselben widerspruchslos übereinzukommen, im Besonderen kann die Thatsache nicht mehr Erstaunen erregen, dass der Verlust des Grosshirns den Ablauf der Begattung nicht stört. Eine Frage bleibt aber offen: Ist diese Lebensäusserung für das normale Thier verbunden mit Vorstellungen und

Gefühlen und sind diese etwa mit dem Grosshirn verloren gegangen? Wir werden auf diese Möglichkeit zurückkommen, wenn wir noch andere Vorgänge bis zu diesem Punkte analysirt haben.

Neben dem Fortpflanzungstriebe beherrscht das Leben der Thiere der „Selbsterhaltungstrieb“. Unter diesem wird zusammengefasst das Nahrungsbedürfniss, der Kampf gegen die Unbilden der äusseren Verhältnisse und gegen die Feinde. Es ist früher gezeigt worden, dass der Frosch ohne Grosshirn noch Fliegen und Regenwürmer selbständig zu fangen und zu verzehren weiss und dass er ein geschütztes Winterquartier aufzusuchen vermag; dem können wir jetzt hinzufügen, dass er, soweit dies zu beobachten möglich war, seinen Feinden nicht leichter zum Opfer fällt, als ein normales Thier.

Im Sommer 1889 und 1890 wurden Frösche mit und ohne Grosshirn in Gemeinschaft mit mehreren Nattern (zumeist Ringelnattern) gehalten; ein wesentlicher Unterschied trat dabei nicht zu Tage. Nur das sich bewegende Thier wird von der Natter verfolgt. Weder zeigten die normalen Frösche eine grössere Fähigkeit, den Feind zu erkennen, noch eine grössere Geschicklichkeit, ihm zu entkommen, oder die Absicht, sich vor ihm zu verbergen. Wenn man von einem solchen Versuch in der Gefangenschaft aus einen Schluss wagen darf, so scheint der Fortbestand der Art den Verfolgungen der Feinde gegenüber mehr durch die Masse der Production, als durch die Intelligenz der Individuen gesichert zu sein.

Erschütterungen, grössere sich bewegende Körper und wohl auch gewisse Geräusche veranlassen auch den entgrosshirnten Frosch zur lebhaften Fortbewegung in entgegengesetzter Richtung. Er ist durchaus nicht leichter, einen entgrosshirnten Frosch im Teich oder auch auf ebener Erde einzufangen, als einen normalen.

Für eine nähere Zergliederung eignet sich aus dieser Gruppe der Lebenserscheinungen besonders die Nahrungsaufnahme, weil sie am bequemsten der Beobachtung zugängig ist. Als Kern finden wir auch hier wieder einen Reflex, dessen Centrum in der Medulla oblongata liegt, den „Fressreflex“, wie man ihn wohl bezeichnen könnte, welcher dem Schluckreflex in die Hände arbeitet.

Durchschneidet man hinter der Kleinhirnleiste die Medulla oblongata und entfernt das ganze vor dem Schnitt liegende Gehirn, so ist dieser Reflex entfesselt. Wir berühren leicht mit dem Finger die Nase des ruhig dasitzenden Thieres, sofort schnappt es nach demselben, ergreift ihn mit dem Maul und beiden Vorderfüssen und sucht nun eifrigst ihn hinab, oder besser sich auf ihn hinauf zu schlucken; nachdem das ziemlich weit gelungen, ändert sich meist

plötzlich die Tendenz und mit gleicher Heftigkeit, ebenfalls unter thatkräftiger Unterstützung der Vorderfüsse, wird der Finger wieder ausgestossen. Streifen wir mit einem langen Stück Pferdefleisch die Nase unseres Frosches, so ergreift er es mit dem Maul und bemüht sich lebhaft, es mit den Händen bald hineinzustopfen, bald wieder herauszuziehen. Nicht nur die Berührung des Kopfes, sondern auch der Vorderbeine, ja gelegentlich auch des übrigen Körpers, löst den Reflex aus, der Kopf wird dabei möglichst nach der Stelle des Reizes gewendet.

Hat das Thier nur das Vorderhirn verloren, ist es also noch im vollen Besitz des Mittel- und Nachhirns, so spielt dieser Reflex nur auf Opticuserregungen, nicht auf Eindrücke der Hautsensibilität, und zwar sind es nur sich bewegende Körper, welche den Reflex auslösen.

Ferner bedarf das Centrum einer hohen Erregbarkeit, um auf einen solchen Reiz anzusprechen, es besitzt dieselbe nur unter besonderen Bedingungen, nämlich im „Hungerzustand" des Thieres, welcher eine Summe von Erregungen liefert, die zusammen, zum Theil wohl auf reflectorischem Wege, eine Steigerung der Erregbarkeit bedingen. Hierin gleicht der Frosch ohne Grosshirn vollkommen dem normalen. Bei beiden spielen ferner die sensiblen Erregungen der Mundschleimhaut und vielleicht auch der äusseren Haut an Kopf und Vorderbeinen eine Rolle, indem es von ihnen abhängt, ob der ergriffene Körper verschluckt oder wieder ausgespieen wird; — über die Bedeutung des Geruches stehen mir keine Beobachtungen zur Verfügung.

Der normale Frosch schnappt nur nach sich bewegenden Körpern, ebenso der entgrosshirnte; es war nun von Interesse, zu untersuchen, ob vielleicht der normale Frosch ein feineres Unterscheidungsvermögen für die Bewegungen der Körper hat, als der verstümmelte. Es ist längst bekannt, dass sich die Frösche leicht fangen lassen, wenn man einen Angelhaken mit einem rothen Läppchen auswirft. Sie schnappen übrigens auch nach anders gefärbten Läppchen. Eine an einem Faden hängende todte Fliege wird ebensogut gefangen wie eine lebende, ein Streifen Fleisch, der künstlich bewegt wird, so gut wie ein Regenwurm.

Erst durch die sensiblen Erregungen der Mundschleimhaut wird eine Auswahl getroffen. Die Fliege, das Fleisch wird in der Mehrzahl der Fälle verschluckt, die Tuchläppchen, Schwammstückchen etc. wieder ausgeworfen. Diese Unterscheidung bringt auch der Frosch ohne Grosshirn zu Wege. In dieser Beziehung übertrifft der letztere sogar andere normale Amphibien.

Ich hatte Gelegenheit, in dem hiesigen zoologischen Institut einige Axolotl nach dieser Richtung zu untersuchen. Diese Thiere verschlucken Glasperlen, Holzstückchen, Tuchläppchen, welche man auf dem Wasser schwimmen lässt, unterschiedlos, ohne dass sie sich in einem besonderen Hungerzustand befinden. Erst nach Tagen werden die unverdaulichen Gegenstände durch einen Brechact wieder ausgestossen.

Das normale Thier wird durch die Gesichtswahrnehmung eines sich bewegenden Körpers veranlasst, auf denselben Jagd zu machen; wir wissen schon, dass der Reflex durch Eindrücke der Hautsensibilität ausgelöst werden kann, falls die Erregbarkeit des Centrums sehr angewachsen ist, wie dies der Fall ist nach der Durchschneidung der Medulla oblongata. Es fragt sich, ob ein normales blindes Thier den Verlust der Gesichtswahrnehmung ersetzen kann.

Eine grosse Zahl von Fröschen, denen die Augen enucleirt oder die Optici durchschnitten waren, starben nach Monaten Hungers, ohne jemals reichlich vorhandene Nahrung ergriffen zu haben. Endlich gelang es aber doch zu beobachten, dass auch blinde Thiere wenigstens Regenwürmer zu fangen vermögen. Dass dies auch in der Freiheit möglich ist und blinde Thiere auch hier fortkommen können, beweist ein Frosch, welcher in sehr gutem Ernährungszustande gefangen wurde, obwohl ihm beide Augen fehlten und die Augenhöhlen längst durch Narbengewebe geschlossen waren.

Demnach ist es erwiesen, dass das Auge ersetzt werden kann, wesentlich wohl durch den Tastsinn; dafür, dass Gehör und Geruch die Stelle der Augen übernehmen können, liegt mir keine beweisende Beobachtung vor. Dass bei diesem Ersatz der Gesichtsempfindungen das Grosshirn eine Rolle spielt, ist wahrscheinlich — wenigstens ist es mir nicht gelungen, einen Frosch, welcher ausser seinem Grosshirn noch die Augen verloren hatte, zum selbständigen Fressen zu bringen. Ebensowenig konnte festgestellt werden, dass Thiere, welche Grosshirn und Mittelhirn und damit auch die Sehfähigkeit verloren hatten, selbständig frassen; sie zeigten auch nicht den einfachen Schnappreflex, wie die Thiere nach querer Durchtrennung der Medulla oblongata.

Wenn diese Beobachtungen wirklich Ausfallserscheinungen darstellen, so machen sie die vollständige Analogie deutlich, welche zwischen den Innervationsvorgängen bei der Begattung und der Nahrungsaufnahme besteht. Nur scheint das Grosshirn bei der letzteren eine bedeutsamere Rolle zu spielen. Darauf weist der Umstand hin, dass es, wenn überhaupt, so jedenfalls schwerer gelingt, einen blinden

Frosch ohne Grosshirn zur Nahrungsaufnahme zu bringen, als einen blinden, aber sonst normalen. Ferner ist es sehr wohl möglich, dass bei freier Concurrenz um die vorhandene Nahrung das Thier ohne Grosshirn unterliegt, da es den Anschein hat, als müsste der Hungerzustand bei dem letzteren schon einen höheren Grad erreicht haben, ehe der Schnappreflex in Thätigkeit tritt. So hätten wir in dieser Erschwerung der Nahrungsaufnahme durch die Exstirpation des Grosshirns die erste Andeutung jener schweren Störungen dieses wichtigen Lebensvorganges, wie wir sie bei höheren Thieren finden werden.

Kehren wir jetzt zu jener Frage zurück, welche schon oben berührt wurde. Lässt sich durch Beobachtung feststellen, dass die geschilderten nervösen Vorgänge von Bewusstsein begleitet sind, und zwar bei dem normalen Thier, dann etwa auch bei dem entgrosshirnten?

Es ist ohne Weiteres klar, dass nicht die Zweckmässigkeit einer Bewegung an sich ein Beweis für Bewusstsein ist, sondern wir nehmen dasselbe nur an, wo wir uns der Ueberzeugung nicht erwehren können, dass das handelnde Wesen sich selbst einen Zweck gesetzt hat. Für das Bewusstsein finden wir nur ein Kennzeichen ausser unserer Selbstbeobachtung, das ist die „Ausdrucksbewegung“. Der Name besagt, dass es sich um Bewegungsvorgänge handelt, welche für uns ausnahmslos mit einem Bewusstseinsvorgang, einem Gefühl oder Affect begleitet sind.

Wie steht es damit bei unserem Frosch?

Meine Beobachtungen und Versuche haben nach dieser Richtung nur negative Resultate ergeben, ich verzichte deshalb darauf, sie im Einzelnen mitzutheilen.

Weder für Bewusstseinsvorgänge des Gefühls-, noch der Vorstellungssphäre haben sich sichere Ausdrucksbewegungen bei dem normalen Versuchsthier auffinden lassen. Nur Andeutungen eines quantitativen Unterschieds in der Leistungsfähigkeit hat die Vergleichung normaler Thiere mit solchen, welche das Grosshirn verloren hatten, ergeben. Die intacten Thiere waren möglicherweise durch die Gefangenschaft dahin beeinflusst, dass bei der Beobachtung ihre Leistungsfähigkeit nicht zur vollen Geltung kam und also etwas zu niedrig angeschlagen wurde. Dem gewonnenen Resultate aber entspricht die niedrige morphologische Entwicklung des Grosshirns.

Im Wesentlichen lassen sich alle Lebensäusserungen des Frosches nach dem Schema des Reflexmechanismus ohne Zwang begreifen. Das Grosshirn hat noch keinen für unsere Beobachtung sicheren Einfluss gewonnen.

c) Reptilien.

Das Vorderhirn der Reptilien bietet gegenüber dem der Amphibien vor Allem eine weitere Differenzirung der Mantelsubstanz. Es tritt bei diesen Thieren zuerst eine unzweifelhafte Hirnrinde auf und die ersten markhaltigen Stabkranzfasern. [14])

Die Mannigfaltigkeit dieser Thiergruppe in biologischer Beziehung verheisst für eine vergleichend physiologische Untersuchung werthvolle Resultate. Leider werden die Operationen an dem Gehirn dieser Thiere durch die ungemeine Sprödigkeit der Knochen, welche wie Glas splittern, erschwert.

Wegen der anatomischen Lagerung der einzelnen Hirntheile zu einander werden bei der Abtragung der Grosshirnhemisphären sehr leicht die Nn. optici mit durchschnitten.

Unsere Beobachtungen beschränken sich bis jetzt auf entgrosshirnte Nattern verschiedener Species, welche 4—6 Wochen die Abtragung des Grosshirns überlebten. Bei einigen der Thiere wurden die Optici bei der Operation mit durchschnitten, bei anderen fanden sich bei der Section secundäre Veränderungen in denselben, wahrscheinlich waren sie bei der Operation ebenfalls verletzt.

Ueber das Sehvermögen entgrosshirnter Nattern vermag ich deshalb nichts auszusagen, meine Thiere waren wegen der Läsionen der Sehnerven blind. Obwohl aber ausser dem Grosshirn das Sehvermögen verloren gegangen war, zeigten unsere Thiere eine fast normale Fülle von spontanen Bewegungen, sobald die erste Woche nach der Operation überstanden war. Bald tummelten sie sich im Wasser, bald lagen sie zusammengerollt wie ihre normalen Genossen auf einem sonnebeschienenen Fleckchen. Frösche ohne Grosshirn sind weit weniger zu spontanen Bewegungen aufgelegt. Dieser sehr augenfällige Unterschied dürfte darauf beruhen, dass die Nattern mit grosser Virtuosität ihre Zunge als Tastorgan benutzen. Das lebhafte Spiel der langen gespaltenen Zunge scheint das Augenlicht in vielen Beziehungen ersetzen zu können. Es hat durch den Verlust des Grosshirns nichts eingebüsst. Während der Zeit der Häutung, an welcher sich die obere Lage der Cornea betheiligt, werden die Nattern alle wohl nahezu vollständig blind, dann sind sie auch unter physiologischen Verhältnissen genöthigt, ihren Tastsinn ausgiebig zu gebrauchen. Nicht ohne Bewunderung kann man beobachten, wie die Schlangen ohne Grosshirn auch unter den schwierigsten Verhältnissen ihre Tastempfindungen zu verwerthen wissen.

Zur Demonstration dieser Fähigkeit verwandten wir eine gut

geglättete (nicht polirte) Holzstange von der mittleren Dicke unserer Versuchsthiere, welche wie ein Bratspiess um ihre Längsaxe drehbar in einem Stativ angebracht ist, oder eine eben solche zwischen zwei Fäden freihängend als Trapez. Hängt man ein normales Thier irgend wie quer über diese Vorrichtungen, so lässt es sich aus jeder beliebigen Höhe meist sofort herunter fallen und sucht zu entkommen. Anders die entgrosshirnten. Hängen sie mit dem Schwanzende über die Stange, so erklettert das Kopfende, den eigenen Leib zur Führung und Stütze benutzend, sehr geschickt und sicher die Stange; sind sie mit dem Kopfende aufgehängt worden, so kriecht dieses auf der oberen Fläche der Stange weiter und zieht den herabhängenden Schwanz allmählich nach sich. Ganz oben angekommen, kriechen sie eine Weile auf der Stange hin und her, endlich rollen sie sich auf derselben ein. Dreht man nun die Stange um ihre Axe, oder lässt sie an ihren Fäden schwingen, so weiss das Schlangenconvolut mit grösster Sicherheit, ohne sich zu lösen, das Gleichgewicht zu halten. Wird die Bewegung zu schnell, so löst sich die Verschlingung und nun nimmt das Thier die verschiedensten Stellungen auf der bewegten Unterlage ein und kämpft so mit bestem Erfolge für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts. Nur durch plötzliche Veränderungen der Bewegungsform gelingt es, dasselbe zu Fall zu bringen.

Solche Beobachtungen zeigen einmal, wie erwähnt, den hohen Grad von Verwerthung der Tastempfindungen nebst der ungestörten Function aller auf die Erhaltung des Gleichgewichts und den Gebrauch der Musculatur bezüglicher Apparate, daneben aber auch einen tiefgreifenden Unterschied zu dem Verhalten der Thiere mit intactem Gehirn. Ein solches lässt sich auf den geschilderten Kampf um das Gleichgewicht überhaupt nicht ein, sondern flieht. Das Gleiche thut eine blinde, sonst unverletzte Ringelnatter. Beide Thiere lassen unzweifelhafte Ausdrucksbewegungen beobachten, welche uns zwingen, den Thieren Affecte zuzugestehen. Wir können uns der Annahme nicht entziehen, dass die Natter, welche bei unserem Anblick eiligst ihrem Bau zueilt, „fürchtet“, weil wir uns die eigenthümliche Form ihrer überstürzten Fortbewegung als Flucht deuten. Wir berühren unbemerkt eine ruhende Natter — unter eigenthümlichen zischenden Lauten fährt der Kopf, oft mit weit aufgerissenem Rachen, auf unseren Finger zu und sucht ihn zu packen. — Das Bild der Wuth!

Von solchen Ausdrucksbewegungen war nun bei unseren entgrosshirnten Schlangen nichts mehr zu bemerken. Deshalb, so scheint

es, fällt der oben geschilderte Versuch so schön aus. Er würde also zeigen, dass das Thier auf das Feinste seine Lagerung den gegebenen Verhältnissen anpasst im Experiment ganz so, wie etwa in der Freiheit auf irgend einem schwanken Baumzweige, weil weder der Experimentator, noch die ungewohnte Umgebung ihm Furcht erregt. „Zu fürchten" war demnach eine Function seines Grosshirns.

Der Versuch erinnert lebhaft an die auffallende Sicherheit der Bewegung schlafwandelnder Menschen; auch ihnen fehlt die Furcht. Diese Parallele wird noch dadurch näher gelegt, dass die Ringelnatter mit intactem Gehirn zu einer bestimmten Zeit des Winterschlafes sich bei dem Versuch genau so verhält, wie oben von der Natter ohne Grosshirn angegeben.

Auf der Drehscheibe führen die entgrosshirnten Nattern sehr schön jene eigenthümlichen Kopfbewegungen aus, deren Abhängigkeit von der ungestörten Function der halbzirkelförmigen Kanäle, der Acustici und ihres Ursprungsgebietes in der Medulla oblongata für die Frösche an einer anderen Stelle nachgewiesen wurde. Es wurde dort [10]) gezeigt, dass Frösche ohne Grosshirn sich diesem Versuch oft durch einen Sprung von der Drehscheibe entziehen, dass dieser Reflex am besten zu erhalten ist, wenn ausser dem Grosshirn noch das Mittelhirn zum Theil entfernt ist, weil dann die Bewegung der Unterlage von allen Antwortsbewegungen am leichtesten jenen Reflex auslöst. Dies lässt für unsere Nattern den Verdacht aufkommen, dass bei ihnen in diesem Punkte nicht das reine Bild des Grosshirnverlustes vorliege, sondern noch Hemmungserscheinungen mitsprächen. Bei den Vögeln bestehen günstigere Verhältnisse für die Operationen und es lässt sich für sie genauer feststellen, welchen Einfluss der Ausfall der Grosshirnfunctionen auf die Ausdrucksbewegungen des Thieres hat. Vor der Hand müssen wir uns für die untersuchten Reptilien damit begnügen, festgestellt zu haben:

1. dass nach Verlust des Grosshirns spontane Bewegungen erhalten bleiben;

2. dass die Verwerthung der sensiblen Erregungen, welche durch die hinteren Rückenmarkswurzeln gebildet werden, bei den Bewegungen in normaler Weise vor sich geht — für die Erregungen des Opticus und Acusticus als Hörnerv fehlen uns Beobachtungen;

3. dass die Reptilien zuerst unzweifelhafte Ausdrucksbewegungen für Bewusstseinsvorgänge beobachten lassen und dass diese mit dem Grosshirn verloren zu gehen scheinen.

d) Vögel.

Mit dem Vogelgehirn beginnt das Vorderhirn schnell durch Masse und Gestaltung in den Vordergrund zu treten. Die grossen Hemisphären haben eine wohl entwickelte Rindenschicht, die Corpora striata bilden die Hauptmasse, die Mantelsubstanz tritt dagegen an Umfang zurück, während bei den Säugern dieses Verhältniss umgekehrt ist. Das Grosshirn besitzt mehrere markhaltige Fasersysteme und ist durch solche mit dem Zwischen- (Mittel-) Hirn verbunden. Die eigenthümliche Gestaltung des letzteren (die Lobi optici) ist den Vögeln mit den Amphibien und Reptilien gemeinsam und bildet einen wesentlichen Unterschied gegenüber dem Säugethiergehirn.

Die Taube ist das klassische Versuchsthier für die Exstirpation des Grosshirns seit Rolando und Flourens. Die Literatur über das Verhalten der entgrosshirnten Tauben habe ich an einer anderen Stelle [15]) zusammengestellt. Meine eigenen Beobachtungen führten mich zu Resultaten, welche im Widerspruch stehen mit den Angaben von Flourens und Munk [16]), dagegen im Wesentlichen übereinstimmen mit der Schilderung von Magendie, Longet und zuletzt von Stefani [17]). Neuerdings hat Fasola [18]) in einer umfangreichen Untersuchung, welche vorzüglich das Sehvermögen der Tauben ohne Grosshirn betrifft, unabhängig das gleiche Resultat erhalten. Nur in der Deutung der Befunde weichen die Autoren von einander ab.

Munk, welcher wie Flourens behauptete, dass der Verlust des Grosshirns die Tauben dauernd und vollständig blind mache, hat gegen die von mir mitgetheilten Sectionsprotokolle eingewandt, dass es nicht ausgeschlossen sei, dass mikroskopische Reste der Rinde aus dem Gebiet seiner Sehsphäre bei meinen entgrosshirnten Tauben zurückgeblieben seien. Dieser naheliegende Einwand wird aber dadurch widerlegt, dass ich die vollständige Entfernung des ganzen Grosshirns der Taube, was schon ohne Mikroskop mit aller Sicherheit constatirt werden kann, auch noch durch die mikroskopische Untersuchung von Schnittserien (welche aus anderen Gründen vorgenommen wurde) ganz sichergestellt habe. Nirgends habe ich Reste der Mantelsubstanz der Convexität der Grosshirnhemisphären entdecken können.

Die Beobachtung entgrosshirnter Tauben zeigt zuerst in der Thierreihe neben den zahlreichen wohlerhaltenen Functionen, welche bei den niederen Thieren das Interesse fesselten, deutlich nachweisbare

Ausfälle. Ein solches Thier ist der Spontaneität seiner Bewegungen nicht beraubt. Es ist im Besitz aller Bewegungsformen, aller seiner Sinne mit einziger Ausnahme des Geruchs. Dieser muss ausfallen, weil die nervöse Verbindung zwischen den peripheren Geruchsorganen und dem Centralorgan durch die Operation zerstört wird. Es sieht, es hört, es tastet, alle diese Sinneseindrücke wirken bestimmend auf die Bewegungen ein. Das Thier führt „Zielbewegungen" aus, es fliegt von einem Gegenstand auf den anderen, über weite Räume mit erstaunlicher Sicherheit. Es unterscheidet zwischen Tag und Nacht, es schläft wie ein normales Thier. Es hungert, es dürstet, es beweist Geschlechtstrieb.

Ausser dem Geruchssinn ist also bei der Taube ohne Grosshirn weder eine motorische, noch sensible Function gelähmt. Die Folgen der Operation sind deshalb in einer Veränderung der Art jener animalen Verrichtungen des Centralnervensystems zu suchen. Achtet man bei dem Vergleich der Thiere mit und ohne Grosshirn auf diesen Punkt, so tritt der Verlust deutlich hervor. Alle Dinge der Aussenwelt sind für die Taube ohne Grosshirn raumerfüllende Körper, nach denen sie ihre Bewegungen einrichtet. Alle Reize werden prompt mit Bewegungserscheinungen beantwortet, welche der Intensität derselben angepasst sind. Das normale Thier leistet mehr. Es verleiht den Gegenständen der Aussenwelt eine sehr verschiedene Bedeutung, es unterscheidet Freunde und Feinde. Diese Unterscheidung wird für uns erkennbar durch charakteristische Ausdrucksbewegungen, welche wir auf Furcht und Zuneigung beziehen müssen und welche uns zwingen, bei dem normalen Thier ähnliche Vorstellungscomplexe anzunehmen, wie sie uns bewusst werden.

Das normale Thier beweist eine Persönlichkeit, für welche die Aussenwelt nach subjectiven Beziehungen geordnet ist. Das Thier ohne Grosshirn ist unpersönlich, ihm fehlt das „Bewusstsein". Das war im Wesentlichen die Auffassung, zu der uns die Beobachtung von Tauben ohne Grosshirn geführt hat; wenn wir hier noch einmal auf diesen Gegenstand näher eingehen, so geschieht es, um den dem Grosshirn eigenthümlichen Einfluss auf die Lebensäusserungen der Taube näher zu bestimmen: einmal dadurch, dass wir den Localisationsbestrebungen Rechnung tragen und die Thiere mit nur theilweise zerstörtem Grosshirn beobachten, und zweitens die Störungen nach Grosshirnoperationen vergleichen mit dem Effect der Zerstörung anderer Hirntheile. Endlich wollen wir neben der Taube andere Vogelarten zum Vergleich heranziehen. Für die Klasse der Vögel sind solche vergleichende Untersuchungen unentbehrlich, weil inner-

halb derselben einmal sehr bedeutende biologische Unterschiede hervortreten (— Körner-, Fleischfresser, fliegende, laufende, kletternde Vögel etc.) und einzelne Organe eine sehr mannigfache Verwerthung gefunden haben, wie z. B. der Fuss, und zweitens die Entwicklung des Grosshirns selbst innerhalb der Klasse die grössten Fortschritte macht. Die vergleichende Anatomie gestattet heute nicht mehr wie zu Flourens Zeiten, von einem Repräsentanten ohne Weiteres auf die ganze Gruppe zu schliessen, da sie gelehrt hat, dass die Entwicklung des Thierreichs nicht in einer einfachen aufsteigenden Reihe erfolgt ist, sondern in Form eines sehr verzweigten Stammbaumes, dass ferner die Entwicklung einzelner Organe auf einzelnen Zweigen ganz unabhängig vor sich gehen und so auf ganz verschiedenen Stationen des grossen Thierstammbaumes zu sehr ähnlichen Formen gelangen kann. Die Abtrennung der Vögel von dem Wirbelthierstamm ist sehr früh erfolgt, die Entwicklung beider Klassen auf weite Strecken parallel. Man nannte solche auffallend übereinstimmenden Formen beider Parallelreihen früher Repräsentationen und stellte so Papageien und Affen, Raubvögel und Raubthiere zusammen. — Dieser Umstand kann für die vergleichende Physiologie des Grosshirns von grösstem Vortheil werden, falls sich ein solcher Parallelismus in der Grosshirnfunction zwischen verschiedenen Vögel- und Säugethiergruppen herausstellen sollte.

1. Das Sehen der Vögel ohne Grosshirn.

Der Gesichtssinn ist bei den Vögeln der bestentwickelte Sinn, für ihr Leben der wichtigste. Geruch, Geschmack treten ganz in den Hintergrund und die Ausbildung des Gehörs ist eine sehr geringe. Ein blinder Vogel zeigt deshalb zu allen Zeiten ein sehr charakteristisches Verhalten; an anderer Stelle habe ich dasselbe genauer geschildert. Die übrigen Sinne vermögen nicht den Ausfall des Gesichtes auch nur einigermaassen zu verdecken, während blinde Kaninchen, blinde Hunde und vor Allem blinde Katzen in einem so hohen Grade den Verlust durch die Thätigkeit der anderen Sinne ersetzen, dass es ganz besonderer Maassnahmen bedarf, um die Blindheit nachzuweisen. Deshalb eignen sich gerade die Vögel vor Allem zum Studium des centralen Sehapparates.

Eine Taube ohne Grosshirn ist nicht blind, das lehrt der oberflächliche Vergleich mit einer normalen, aber geblendeten Taube. Sie orientirt sich im Raum mit normaler Sicherheit durch Gesichtseindrücke, und diese müssen eine normale Schärfe besitzen, weil die Bewegungen auf das Genaueste nach denselben eingerichtet werden.

Wenn eine Taube aus 8—10 m Entfernung gerade auf einen thalergrossen Knopf zufliegt, ohne jede überflüssige Bewegung ihr Ziel erreicht und auf demselben festen Fuss fasst, so muss sie jenen Knopf vollkommen scharf gesehen und seine Lage im Raum richtig erkannt haben. Es ist also nicht gestattet, an der Schärfe der Gesichtswahrnehmung zu zweifeln, das Sehvermögen der Taube ohne Grosshirn als „amorph“ zu bezeichnen, und anzunehmen, dass es erst im Grosshirn bestimmte Gestalt gewinnt, wie dies ein Vermittlungsversuch der italienischen Schule thut. Diese objectiv nachweisbare Schärfe der Gesichtseindrücke erlaubt noch keinen Schluss auf das subjective Empfinden des Thieres. Es kann sein, dass dieses gestaltlos ist, es kann aber auch sein, dass das Thier subjectiv blind ist. Wir sind zu der letzteren Annahme geneigt und meinen, dass selbst diese Ausdrucksweise noch nicht scharf den Zustand bezeichnet. Eine normale augenlose Taube scheint auch subjectiv blind zu sein, ihr Verhalten im Raum scheint das auszudrücken. Eine augenlose und entgrosshirnte Taube zeigt ein dafür charakteristisches Verhalten nicht mehr, sie ist nur objectiv blind. Eine Taube, welche nur das Grosshirn verloren hat, sieht objectiv; es fehlt ihr aber wahrscheinlich jede subjective Vorstellung ihres Zustandes.

Zu dieser Auffassung drängt die nähere Beobachtung der Art, wie verschiedene Gesichtseindrücke auf das Thier ohne Grosshirn wirken. Am einfachsten tritt die veränderte Reaction des Thieres vielleicht zu Tage bei einer Antwortbewegung, welche sehr geläufig ist und gemeinhin schon zu den Reflexen gerechnet wird: es ist dies das Blinzeln mit den Augen und schnelle Zurückfahren mit dem Kopfe, welches alle höheren Wirbelthiere und auch sehr deutlich die Tauben zeigen, wenn sich dem Auge schnell ein Gegenstand nähert, ohne noch dasselbe zu berühren. Diese Antwortbewegung fehlt bei kleinen Kindern noch zu einer Zeit, wo schon unzweifelhaft scharfe Gesichtswahrnehmungen stattfinden, sie fehlt auch bei tief Blödsinnigen, z. B. bei vorgeschrittener Dementia paralytica. Der Vorgang wird zu den Reflexen gestellt, weil er „unbewusst“ abläuft und das Bewusstsein erst nachträglich die Leistung des Reflexes billigt. Meynert nimmt an, dass diese Innervationsbahn durch das Grosshirn (Cortex) „bewusst“ eingeübt werde und später ein subcorticales Centrum den zum Reflex gewordenen Vorgang vermittele. Es wäre dies ein Beispiel von dem Wandern der centralen Verrichtungen im Gehirn. Die eigene Beobachtung lehrt, dass die Loslösung des Reflexes von dem Bewusstsein keine vollständige ist, dass nur der Innervationsvorgang schneller abläuft, als der zugeordnete

Bewusstseinsvorgang; dieser kommt zu spät, um sich als Quelle der Bewegung, als Wille, darstellen zu können. Die Vorstellung der Gefahr, welche den Gesichtseindruck begleitet, kommt allein deutlich zum Bewusstsein. Fahren wir also einer normalen Taube schnell mit der Hand gegen das Auge, ohne es zu berühren, so schliesst sie schnell das Auge und fährt mit dem Kopf oder dem ganzen Körper zurück, und, ist sie nicht gefesselt, so flieht sie. Wir nehmen keinen Anstand, nach eigener Erfahrung zu sagen: Unsere Bedrohung des Auges erzeugt die Vorstellung der Gefahr, das Gefühl der Furcht; und deuten somit die Bewegung als „Ausdrucksbewegung".

Die Taube ohne Grosshirn sieht auch die Bedrohung, sie weicht auch vor unserer Hand zurück, aber nicht anders, wie vor einem ruhenden Gegenstande, einem Hinderniss. Es fehlt der plötzliche Schluss des Auges, sonst ist es wohl dieselbe Bewegung, welche auch das normale Thier ausführt, aber weit ruhiger, ich möchte sagen — leidenschaftslos. Die Heftigkeit der Bewegung bei der normalen Taube erinnert uns an unser Verhalten, wenn wir fürchten. Die Furcht übertreibt die Gefahr. Aus dem reflectorischen Ausweichen vor einem Hinderniss macht das Grosshirn die Ausdrucksbewegung der Furcht. Dieselbe ist unwillkürlich, aber doch an das Grosshirn gebunden. Es spielt eine subjective Beziehung des Thieres zur Aussenwelt mit, deren Fehlen bei dem Thiere ohne Grosshirn durch die Veränderung der Antwortsbewegung verrathen wird.

Dem gleichen Defect begegnen wir auf Schritt und Tritt, wenn wir weiter das Verhalten der operirten Taube gegen die Dinge der Aussenwelt beobachten. Es macht keinen Unterschied, ob irgend ein lebloser Körper, ob der Käscher, mit dem die Taube vor der Operation gefangen wurde, ob ein Hund, eine Katze oder ein Raubvogel sich auf der Retina der Taube ohne Grosshirn abbildet, das Verhalten wird dadurch stets in der gleichen Weise abgeändert, es sind das Alles nur Hindernisse, welche entweder vermieden oder überklettert oder auch beim Fluge als Ruhepunkte erstrebt werden.

Eine solche Taube ist demnach nicht blind, aber im vollsten Maasse seelenblind (Munk) in der allgemein angenommenen Bedeutung des Wortes. Sie sieht scharf, aber erkennt nicht die Bedeutung der Gegenstände, welche dieselben für die normale Taube haben. Sie sieht reflectorisch. Goltz, welcher die analogen Beobachtungen am Hunde zuerst gemacht hat, nannte den Zustand „Gehirnsehschwäche". Diese Bezeichnung ist deshalb der von Munk eingeführten vorzuziehen, weil sie eine physiologische ist.

Das Sehvermögen entgrosshirnter Hühner, Saatkrähen, Eulen und **Falken** zeigt den gleichen Charakter wie bei den Tauben.

Zu der Thatsache, dass die Vögel ohne Grosshirn nicht blind sind, steht in auffallendem Widerspruch die ebenso sichere Beobachtung, dass die genannten Vögel nach Exstirpation nur einer Grosshirnhemisphäre für die Dauer auf dem gekreuzten Auge nicht nur die beschriebene Grosshirnsehschwäche zeigen, sondern vollkommen blind erscheinen. Sie rennen mit der betreffenden Seite gegen Hindernisse an. Nur der Pupillarreflex bleibt ungestört. Schon Lussana und Lemoigne fiel dieser Widerspruch auf. Derselbe geht noch weiter: exstirpirt man jetzt der Taube das Auge derselben Seite, auf der die Grosshirnhemisphäre entfernt wurde, so wird das vorher blinde Auge wieder sehend und zwar vollkommen, mit normalem Vermögen, die Körper nach ihrer Bedeutung zu unterscheiden. Dieses Experiment ist absolut constant in seinem Erfolg und sehr überraschend; Stefani und wir haben es neuerdings immer wieder bestätigen können. Den scheinbaren Widerspruch scheint folgende Deutung am einfachsten zu lösen. Die Sehreflexe spielen bei der entgrosshirnten Taube so lebhaft, weil die Reflexerregbarkeit des centralen Nervensystems durch den Fortfall des Grosshirns gesteigert ist. Man hat deshalb ganz allgemein von einer reflexhemmenden Wirkung des Grosshirns gesprochen. Diese allgemeine Steigerung der Reflexe tritt bei der Taube nur ein nach vollständiger Exstirpation des Grosshirns oder doppelseitigen Verletzungen desselben, nicht halbseitig nach einseitiger Operation. Damit die normalen Retina-Erregungen im intacten centralen Nervensystem auf das Mittelhirn erregend wirken, müssen sie eine Verstärkung erfahren. Dies geschieht im Grosshirn und ist vielleicht das physiologische Correlat für die Aufmerksamkeit. Fehlt der Taube die eine Grosshirnhemisphäre, so ist sie auf dem gekreuzten Auge blind, weil diese Verstärkung der Retina-Erregungen für dieses Auge fehlt, das Mittelhirn auf die nicht adäquaten Reize nicht anspricht. Die erhaltene Hemisphäre nebst dem zugehörigen Lobus opticus sind vollauf durch das ihnen zugeordnete Auge beschäftigt, wird dieses entfernt, so kann von dem erhaltenen Auge (vermittelst der Commissur zwischen beiden Lobi optici?) die normale Gehirnseite innervirt werden, die Grosshirnhemisphäre kann jetzt auch dem gleichseitigen Auge seine Aufmerksamkeit zuwenden.

Nach dieser Auffassung der in Rede stehenden Versuche ist jedes Auge mit der gekreuzten Grosshirnhemisphäre verbunden, der totalen Kreuzung der Sehnerven der Vögel entsprechend. Für eine

Bewusstseinsvorgang; dieser kommt zu spät, um sich als Quelle der Bewegung, als Wille, darstellen zu können. Die Vorstellung der Gefahr, welche den Gesichtseindruck begleitet, kommt allein deutlich zum Bewusstsein. Fahren wir also einer normalen Taube schnell mit der Hand gegen das Auge, ohne es zu berühren, so schliesst sie schnell das Auge und fährt mit dem Kopf oder dem ganzen Körper zurück, und, ist sie nicht gefesselt, so flieht sie. Wir nehmen keinen Anstand, nach eigener Erfahrung zu sagen: Unsere Bedrohung des Auges erzeugt die Vorstellung der Gefahr, das Gefühl der Furcht; und deuten somit die Bewegung als „Ausdrucksbewegung“.

Die Taube ohne Grosshirn sieht auch die Bedrohung, sie weicht auch vor unserer Hand zurück, aber nicht anders, wie vor einem ruhenden Gegenstande, einem Hinderniss. Es fehlt der plötzliche Schluss des Auges, sonst ist es wohl dieselbe Bewegung, welche auch das normale Thier ausführt, aber weit ruhiger, ich möchte sagen — leidenschaftslos. Die Heftigkeit der Bewegung bei der normalen Taube erinnert uns an unser Verhalten, wenn wir fürchten. Die Furcht übertreibt die Gefahr. Aus dem reflectorischen Ausweichen vor einem Hinderniss macht das Grosshirn die Ausdrucksbewegung der Furcht. Dieselbe ist unwillkürlich, aber doch an das Grosshirn gebunden. Es spielt eine subjective Beziehung des Thieres zur Aussenwelt mit, deren Fehlen bei dem Thiere ohne Grosshirn durch die Veränderung der Antwortsbewegung verrathen wird.

Dem gleichen Defect begegnen wir auf Schritt und Tritt, wenn wir weiter das Verhalten der operirten Taube gegen die Dinge der Aussenwelt beobachten. Es macht keinen Unterschied, ob irgend ein lebloser Körper, ob der Käscher, mit dem die Taube vor der Operation gefangen wurde, ob ein Hund, eine Katze oder ein Raubvogel sich auf der Retina der Taube ohne Grosshirn abbildet, das Verhalten wird dadurch stets in der gleichen Weise abgeändert, es sind das Alles nur Hindernisse, welche entweder vermieden oder überklettert oder auch beim Fluge als Ruhepunkte erstrebt werden.

Eine solche Taube ist demnach nicht blind, aber im vollsten Maasse scelenblind (Munk) in der allgemein angenommenen Bedeutung des Wortes. Sie sieht scharf, aber erkennt nicht die Bedeutung der Gegenstände, welche dieselben für die normale Taube haben. Sie sieht reflectorisch. Goltz, welcher die analogen Beobachtungen am Hunde zuerst gemacht hat, nannte den Zustand „Gehirnsehschwäche“. Diese Bezeichnung ist deshalb der von Munk eingeführten vorzuziehen, weil sie eine physiologische ist.

Das Sehvermögen entgrosshirnter Hühner, Saatkrähen, Eulen und Falken zeigt den gleichen Charakter wie bei den Tauben.

Zu der Thatsache, dass die Vögel ohne Grosshirn nicht blind sind, steht in auffallendem Widerspruch die ebenso sichere Beobachtung, dass die genannten Vögel nach Exstirpation nur einer Grosshirnhemisphäre für die Dauer auf dem gekreuzten Auge nicht nur die beschriebene Grosshirnsehschwäche zeigen, sondern vollkommen blind erscheinen. Sie rennen mit der betreffenden Seite gegen Hindernisse an. Nur der Pupillarreflex bleibt ungestört. Schon Lussana und Lemoigne fiel dieser Widerspruch auf. Derselbe geht noch weiter: exstirpirt man jetzt der Taube das Auge derselben Seite, auf der die Grosshirnhemisphäre entfernt wurde, so wird das vorher blinde Auge wieder sehend und zwar vollkommen, mit normalem Vermögen, die Körper nach ihrer Bedeutung zu unterscheiden. Dieses Experiment ist absolut constant in seinem Erfolg und sehr überraschend; Stefani und wir haben es neuerdings immer wieder bestätigen können. Den scheinbaren Widerspruch scheint folgende Deutung am einfachsten zu lösen. Die Sehreflexe spielen bei der entgrosshirnten Taube so lebhaft, weil die Reflexerregbarkeit des centralen Nervensystems durch den Fortfall des Grosshirns gesteigert ist. Man hat deshalb ganz allgemein von einer reflexhemmenden Wirkung des Grosshirns gesprochen. Diese allgemeine Steigerung der Reflexe tritt bei der Taube nur ein nach vollständiger Exstirpation des Grosshirns oder doppelseitigen Verletzungen desselben, nicht halbseitig nach einseitiger Operation. Damit die normalen Retina-Erregungen im intacten centralen Nervensystem auf das Mittelhirn erregend wirken, müssen sie eine Verstärkung erfahren. Dies geschieht im Grosshirn und ist vielleicht das physiologische Correlat für die Aufmerksamkeit. Fehlt der Taube die eine Grosshirnhemisphäre, so ist sie auf dem gekreuzten Auge blind, weil diese Verstärkung der Retina-Erregungen für dieses Auge fehlt, das Mittelhirn auf die nicht adäquaten Reize nicht anspricht. Die erhaltene Hemisphäre nebst dem zugehörigen Lobus opticus sind vollauf durch das ihnen zugeordnete Auge beschäftigt, wird dieses entfernt, so kann von dem erhaltenen Auge (vermittelst der Commissur zwischen beiden Lobi optici?) die normale Gehirnseite innervirt werden, die Grosshirnhemisphäre kann jetzt auch dem gleichseitigen Auge seine Aufmerksamkeit zuwenden.

Nach dieser Auffassung der in Rede stehenden Versuche ist jedes Auge mit der gekreuzten Grosshirnhemisphäre verbunden, der totalen Kreuzung der Sehnerven der Vögel entsprechend. Für eine

centrale Umkreuzung haben wir keinen physiologischen Beweis bringen können. Nach einseitiger Exstirpation des Grosshirns betraf die Blindheit bei allen Versuchsthieren (Tauben, Hühnern, Saatkrähen, Eulen, Falken) stets die ganze Retina und verschwand nach Enucleation des anderen Auges wieder, ohne ein nachweisbares Skotom zu hinterlassen.

Diese Wiederherstellung des Sehvermögens nimmt einige Tage in Anspruch. Sehr elegant fällt das Experiment bei Eulen oder Falken aus.

Eine Schleiereule wurde über ein Jahr nach der Entfernung der linken Grosshirnhemisphäre beobachtet. Das rechte Auge war während der ganzen Zeit vollkommen blind, die Pupillenreaction erhalten. Mit Streifen Pferdefleisch konnte man sich Tag für Tag überzeugen, dass die Gesichtsräume beider Augen durch eine Ebene getrennt sind, welche mit der Medianebene des Thieres zusammenfällt. Bei der Jagd auf Mäuse kommt diese scharfe Trennung ebenfalls sehr deutlich zur Beobachtung. Hat das verfolgte Thierchen plötzlich die Medianlinie des Gesichtsfeldes nach rechts überschritten, so ist es für den Verfolger verschwunden und die Verwunderung desselben sehr ergötzlich anzusehen. Nachdem dieser Zustand ein Jahr lang constant geblieben, wurde das linke Auge enucleirt. In den ersten 8 Tagen erschien das Thier zuerst blind, dann seelenblind, in der zweiten Woche wurde die Jagd auf die Mäuse mit dem gleichen Erfolge wie vorher ausgeführt. Eine Sehstörung war nicht mehr zu demonstriren.

Genau so war der Erfolg der Beobachtungen an Falken und Saatkrähen: vollständige Hemianopsie nach Exstirpation einer Grosshirnhemisphäre, welche nach Verlust des anderen Auges spurlos verschwindet.

Dieses Ergebniss steht im Widerspruch mit den Angaben von Munk und auch Fasola, welche Beide für die Taube eine physiologische partielle Kreuzung der Sehfasern vermuthen. Sie stützen sich dabei wesentlich auf die Wiederkehr des Sehvermögens nach einseitiger Operation für das zugehörige Auge, wenn das andere enucleirt ist. Nach dem soeben Ausgeführten sind aber diese Beobachtungen nicht eindeutige, sondern mit der totalen Kreuzung der Sehbahnen, wie uns scheint, besser vereinbar, da nur diese ohne Zwang die unzweifelhafte vollständige Hemianopsie nach einseitiger Exstirpation des Grosshirns erklärt.

Munk ist, wesentlich auf ältere Beobachtungen von Blaschko gestützt, geneigt, auch für die Taube ein umschriebenes Rindenseh-

centrum an der Oberfläche des Hinterhauptslappens, welches von beiden Augen Retinatheile projicirt enthalte, anzunehmen.

Fasola hat sich von dem Sehvermögen entgrosshirnter Tauben ausgiebig überzeugt, nimmt aber an, dass erst im Grosshirn dieses gewissermaassen amorphe Sehen scharf bestimmt werde, und zwar in einem Sehcentrum der Rinde des Hinterhauptstheiles von nicht begrenzter Gestalt. Wir können uns mit diesem Vermittlungsversuch nicht einverstanden erklären. In Pflüger's Arch. Bd. XLIV. Taf. III, Fig. 3 und 4 ist das Gehirn einer Taube abgebildelt, welche noch mit Verständniss sah, obwohl sie das ganze Grosshirn bis auf die frontalen Spitzen verloren hatte. Um genauer das erhaltene Sehvermögen zu bestimmen, wurden noch mehrere Thiere der gleichen Operation unterzogen und bis zu einem Jahre beobachtet. Hier nur ein Beispiel! Bei der Section genau der Befund, wie er an der angeführten Stelle abgebildet ist.

Taube, Nr. 56. Operation im Februar 1890; getödtet im Januar 1891. Am 2. Tage nach der Operation werden Hindernisse sicher vermieden, Bedrohungen der Augen nicht beachtet, ebensowenig sind durch Raubvögel, Hunde, den Käscher Ausdrucksbewegungen der Furcht zu erzeugen; die Nahrung bleibt unbeachtet, die Taube muss gefüttert werden. Am 4. Tage geht sie in gerader Linie auf den Fressnapf zu und frisst spontan, wird nicht mehr gefüttert. Am 10. Tage ist sie sehr munter, sucht einzelne Erbsen vom Boden auf, findet einzelne Reiskörner auf weisser Unterlage mit absoluter Sicherheit. Sie duckt sich lebhaft bei Annäherung der menschlichen Hand, reagirt deutlich auf Bedrohung der Augen, wenn auch nicht so lebhaft wie normal. Die weitere Beobachtung des Thieres in einem geräumigen Stalle ergab neben dem wohlerhaltenen Sehvermögen ausgesprochene Störungen, wie bei vollständig entgrosshirnten Tauben. Mit dem übrigen Taubenvolk lebte unser Thier ohne Freundschaft und ohne Feindschaft; meist sass es allein auf irgend einer Stange, auch des Nachts, — paarte sich nicht. Trat man zur Zeit der Fütterung in den Taubenstall oder zeigte sich nur an der Gitterthür, so kam die Taube gewöhnlich geradlinig angeflogen und war sehr oft die erste auf dem Futterplatz. Sie kannte also den Menschen so gut wie ihre normalen Genossen, während sie aber vor der Operation sehr scheu gewesen, war sie jetzt vollkommen zahm. Vor der sie haschenden Hand duckte sie sich zusammen und floh einige Schritte, wie das gezähmte Tauben zu thun pflegen, liess sich dann aber ohne Widerstand fangen und kletterte ohne Scheu an dem Menschen herum, das Futter suchend, welches sie ihm aus der Hand frass.

Während die übrigen Tauben vor einigen Hühnern, welche mit ihnen zusammengehalten werden, grosse Furcht an den Tag legen und auf dem Futterplatz in grosser Hast und stets zur Flucht bereit die Körner aufpicken, um den Angriffen der neidischen Hühner zu entgehen, frisst diese ganz unbekümmert, und wird sie von den Hühnern angegriffen, so weicht sie aus, fliegt auch wohl davon, verräth aber auch dann keine

Lobus opticus bei der Taube die Folge der mit der Operation nothwendig verbundenen vollständigen queren Durchtrennung des Tractus opticus. Ist die Abtragung keine vollständige, so bleiben Opticusfasern erhalten; diese sollen für den Pupillarreflex genügen, aber unzureichend sein, um das eigentliche Sehen zu vermitteln: eine Erklärung, welche mit der Annahme besonderer Fasern im Opticus, die nur dem Pupillenspiel dienen, aber mit dem Sehen nichts zu thun haben, übereinstimmen würde. Es muss dann aber auffallen, dass bei den vielfachen sehr verschieden umfangreichen Verletzungen der Lobi optici immer vollständig die Sehfasern zerstört wurden, die Reflexbahn aber geschont blieb; dadurch würde man wie Bechterew zu der Annahme gedrängt, dass die letztere überhaupt im Lobus opticus selbst nicht getroffen werde. Enthält aber der Lobus opticus nur Sehfasern, so bleibt unverständlich, warum eine unvollständige Zerstörung desselben vollständige Blindheit zur Folge hat. Eher würde man vermuthen, dass schliesslich nur eine Sehstörung zurückbliebe, wenn man die Thiere genau und lange beobachtet. Stefani bestätigt diese Vermuthung. Es bleibt zu untersuchen, welcher Art diese Störung des Sehvermögens ist: ob es sich um eine qualitative Veränderung der Gesichtswahrnehmungen handelt, oder um Beschränkung des Sehens auf einen Bruchtheil der Retina oder der Opticusfasern. Um darüber entscheiden zu können, war zuerst das Verhalten einer Taube mit der zuletzt erwähnten Sehstörung genauer festzustellen. Es ist dies durch den Versuch Nr. 38 geschehen:

Am 15. Mai 1889 wurde einer grossen, schwarzen, ausgewachsenen Taube — Männchen — das rechte Auge enucleirt, die hintere Orbitalwand freigelegt. Hier schimmert deutlich durch den Knochen der rechte Tractus opticus hindurch. Mit einem feinen, passend gekrümmten, lancettförmigen Messer kann man denselben in seiner Mitte, indem man durch die dünne Knochenlamelle hindurchsticht, durchschneiden. In unserem Falle wurde ein schmaler hinterer Rand stehen gelassen. Jetzt verfügte die Taube nur noch über höchstens $^1/_3$ der Tractusfasern für das linke Auge.

Gleich nach der Operation änderte die linke Pupille fortgesetzt ihre Weite. Der Kopf zeigte horizontalen Nystagmus. Langsame Bewegung um die Höhenaxe nach links, schnelle zuckende Bewegung nach rechts bis in die Geradstellung. Das Thier hockte zusammengeduckt mit aufgeplustertem Gefieder auf einem Fleck.

17. Mai. Linke Pupille im Halbdunkel maximal erweitert, bei directem Lichteinfall verengt sie sich in normalem Grade. Der Nystagmus des Kopfes besteht fort und wird von einem horizontalen Nystagmus des linken Auges begleitet. Aufgescheucht geht die Taube ganz wie eine stockblinde mit einer ausgesprochenen Neigung sich links herumzudrehen. Zum selbständigen Auffliegen ist sie nicht zu bringen. In die Höhe geworfen flattert sie mit weit vorgestreckten gespreizten Füssen sofort zu

Boden, ganz wie eine blinde Taube. Sie frisst nicht von selbst, muss deshalb gefüttert werden.

17. Juni. Der Nystagmus von Kopf und Auge ist allmählich verschwunden, ebenso die Neigung zu Kreisbewegungen nach links. Die Pupillenreaction ist ganz normal, der Gang jetzt vollständig geradlinig; der Kopf wird ein wenig nach rechts gedreht getragen, noch immer vorgestreckt und gesenkt wie bei einer blinden Taube; der Gang ist ebenso vorsichtig tastend. Hindernisse werden nicht vermieden. Noch immer fliegt die Taube niemals spontan auf, in die Höhe geworfen flattert sie genau wie eine blinde zu Boden. Bisher hat sie nicht von selbst gefressen und wurde alle 2 Tage gefüttert. Heute wurde beobachtet, dass das Thier auf ein zufällig am Boden liegendes weisses Tuch geradenwegs zuging und in dasselbe hineinpickte. Das Tuch wurde mit einem Porzellanteller voll Wasser vertauscht; auch auf diesen geht die Taube aus etwa ½ Meter Entfernung zu und säuft; wird der Teller weiter weggestellt, so findet sie ihn stets wieder, evident durch den Gesichtssinn. Auf dieselbe Weise wurde sie zum selbständigen Fressen gebracht. Auf den Boden gestreutes Futter blieb unbeachtet.

4. August 1889. Haltung, Gang, Flug genau wie bei einer blinden Taube. Durch Gesichtseindrücke, rasch genäherte Menschenhand, den Käscher, weisse wehende Tücher ist sie nicht zu einer Aeusserung der Furcht zu bringen, dagegen flieht sie mit deutlich ausgesprochener Angst bei der leisesten Berührung, ebenso auf plötzliche starke Gehörswahrnehmungen (in die Hände Klatschen). So aufgescheucht, flattert sie auch wohl einige Schritte geradlinig über den Boden hin, niemals aber fliegt sie zu einem der Gegenstände im Laboratorium, um dort festen Fuss zu fassen; stösst sie zufällig an einen solchen, so benimmt sie sich gerade so ungeschickt wie eine stockblinde Taube, der es auch sehr schwer fällt, dann einen Ruhepunkt zu finden; meist flattert die eine wie die andere an dem betreffenden Hinderniss herab zu Boden. Ebenso wie auch die blinde Taube hat sie wenig Neigung, sich freiwillig viel zu bewegen. Wenn man aber solche spontanen Wanderungen beobachtet, so scheint es doch oft, als ob das Thier, welches in Angst gegen alle Hindernisse anrennt, hin und wieder dieselben bei ruhiger Bewegung durch den Gesichtssinn wahrnimmt und vermeidet.

In auffallendem Gegensatz zu diesen Beobachtungen steht nun die normale Sicherheit, mit der die Taube jetzt auch einzelne verstreute Körner findet.

Dieser Zustand des Sehvermögens ist nun bis heute, 8. April 1891, unverändert geblieben, also bald 2 Jahre. Während dieser Zeit lebt das Thier in einem weitläufigen Stall mit vielen anderen Tauben zusammen.

Während es sein Futter mit normaler Sicherheit findet und in der Concurrenz um dasselbe wohl zu bestehen weiss — dafür zeugt der ausgezeichnete Ernährungszustand —, erscheint es bei seinen Bewegungen noch immer fast vollständig blind. Es lebt an den Fussboden gebannt, allein ohne mit dem übrigen Taubenvolk in Beziehung treten zu können. Im Frühjahr und Sommer zeigt der Tauber lebhafte Brunst, folgt auch hier und da einige Schritte einer Taube unter lebhafter Gunstbewerbung, aber stets blieben Männchen mit zur Hälfte entferntem Grosshirn Sieger (ganz normale waren

Lobus opticus bei der Taube die Folge der mit der Operation nothwendig verbundenen vollständigen queren Durchtrennung des Tractus opticus. Ist die Abtragung keine vollständige, so bleiben Opticusfasern erhalten; diese sollen für den Pupillarreflex genügen, aber unzureichend sein, um das eigentliche Sehen zu vermitteln: eine Erklärung, welche mit der Annahme besonderer Fasern im Opticus, die nur dem Pupillenspiel dienen, aber mit dem Sehen nichts zu thun haben, übereinstimmen würde. Es muss dann aber auffallen, dass bei den vielfachen sehr verschieden umfangreichen Verletzungen der Lobi optici immer vollständig die Sehfasern zerstört wurden, die Reflexbahn aber geschont blieb; dadurch würde man wie Bechterew zu der Annahme gedrängt, dass die letztere überhaupt im Lobus opticus selbst nicht getroffen werde. Enthält aber der Lobus opticus nur Sehfasern, so bleibt unverständlich, warum eine unvollständige Zerstörung desselben vollständige Blindheit zur Folge hat. Eher würde man vermuthen, dass schliesslich nur eine Sehstörung zurückbliebe, wenn man die Thiere genau und lange beobachtet. Stefani bestätigt diese Vermuthung. Es bleibt zu untersuchen, welcher Art diese Störung des Sehvermögens ist: ob es sich um eine qualitative Veränderung der Gesichtswahrnehmungen handelt, oder um Beschränkung des Sehens auf einen Bruchtheil der Retina oder der Opticusfasern. Um darüber entscheiden zu können, war zuerst das Verhalten einer Taube mit der zuletzt erwähnten Sehstörung genauer festzustellen. Es ist dies durch den Versuch Nr. 38 geschehen:

Am 15. Mai 1889 wurde einer grossen, schwarzen, ausgewachsenen Taube — Männchen — das rechte Auge enucleirt, die hintere Orbitalwand freigelegt. Hier schimmert deutlich durch den Knochen der rechte Tractus opticus hindurch. Mit einem feinen, passend gekrümmten, lancettförmigen Messer kann man denselben in seiner Mitte, indem man durch die dünne Knochenlamelle hindurchsticht, durchschneiden. In unserem Falle wurde ein schmaler hinterer Rand stehen gelassen. Jetzt verfügte die Taube nur noch über höchstens $^1/_3$ der Tractusfasern für das linke Auge.

Gleich nach der Operation änderte die linke Pupille fortgesetzt ihre Weite. Der Kopf zeigte horizontalen Nystagmus. Langsame Bewegung um die Höhenaxe nach links, schnelle zuckende Bewegung nach rechts bis in die Geradstellung. Das Thier hockte zusammengeduckt mit aufgeplustertem Gefieder auf einem Fleck.

17. Mai. Linke Pupille im Halbdunkel maximal erweitert, bei directem Lichteinfall verengt sie sich in normalem Grade. Der Nystagmus des Kopfes besteht fort und wird von einem horizontalen Nystagmus des linken Auges begleitet. Aufgescheucht geht die Taube ganz wie eine stockblinde mit einer ausgesprochenen Neigung sich links herumzudrehen. Zum selbständigen Auffliegen ist sie nicht zu bringen. In die Höhe geworfen flattert sie mit weit vorgestreckten gespreizten Füssen sofort zu

ständig verschwinden können. Bei Verletzung der halbzirkelförmigen Kanäle treten die bekannten mannigfachen Bewegungsstörungen ein.

Da die Operation zum Theil im Dunkeln ausgeführt wird, ist bei derselben kein ganz genaues Bild von der Grösse der angerichteten Zerstörung zu gewinnen, erst die Autopsie liefert dasselbe. Die Operation wird von den Tauben ausgezeichnet ertragen. Wir haben sie Jahre lang dieselbe überleben sehen.

Nach der mehr oder weniger vollständigen Abtragung der Decke des einen Lobus opticus war in den meisten Fällen der Pupillarreflex auf beiden Augen unverändert, in einigen Fällen (3 von 20) war die Pupille des gekreuzten Auges in den ersten ein oder zwei Tagen nach der Operation maximal weit und starr, später blieb sie bei jedem Beleuchtungsgrad stets weiter, als die Pupille des anderen Auges, zeigte aber auf Wechsel der Beleuchtung sehr lebhafte Veränderung. In diesen Fällen fehlte jedes Symptom einer Verletzung des Hirnstammes. Die eine der Tauben wurde vom März 1889 bis October 1890 beobachtet und zeigte stets das erwähnte Phänomen. Bei der Autopsie wurde makroskopisch ausser dem Defect in der Decke des Lobus opticus nichts gefunden — die mikroskopische Untersuchung steht noch aus. In keinem Falle erlitt die gleichseitige Pupille irgend welche Störung.

Alle einseitig operirten Thiere erschienen auf dem gekreuzten Auge blind, sie reagiren nicht auf Bedrohungen vor diesem Auge, rennen mit der betreffenden Seite gegen Hindernisse an etc. Hat man mehrere einseitig operirte Thiere in einem Käfig, in welchen nur von oben her Licht einfällt, so genügt ein Blick, um zu erkennen, auf welcher Seite jedes Thier operirt ist. Alle drehen sie nämlich den Kopf so, dass nur das sehende Auge für den Beobachter wahrnehmbar ist.

Eine Folge der Sehstörung ist die bei der Bewegung im freien Raum erkenntliche leichte Drehung des Kopfes derart, dass die Medianebene des Thieres das sehende Auge trifft. Sonst sind an den Thieren weder Motilitäts-, noch Sensibilitätsstörungen aufzufinden.

Ueber die Art der Sehstörung erhält man erst Aufschluss, wenn auch der zweite Lobus opticus in gleicher Weise zum Theil abgetragen ist. Erst dann tritt der Unterschied gegen die oben geschilderte Taube mit partieller Durchschneidung des Tractus opticus klar hervor.

Gleich nach der Operation schon erweisen sich die Thiere jetzt durchaus nicht als völlig blind. Die Haltung ist die der normalen Tauben, sie gehen im Zimmer munter unter sicherer Vermeidung

aller Hindernisse, nach wenigen Tagen beginnen sie sicher herumzufliegen. Dagegen gelingt es nicht, sie durch Gesichtseindrücke zu schrecken. Sie fürchten weder die Hand des Menschen, noch den Käscher, während sie auf Gefühls- und Gehörseindrücke lebhafte Furcht verrathen. Das Futter beachten sie nicht. Einige der Thiere verhungerten im dritten Monat nach der Operation auf einem Haufen Erbsen, nachdem sie vier- und fünfmal 24 Stunden nicht gefüttert waren. Steckt man diesen Thieren den Schnabel in das Wasser, so saufen sie; eine Erbse vorn in den Schnabel gebracht, wird geschickt verschluckt. Andere lernten Ende der dritten Woche nach der Operation wieder spontan fressen, in Gesellschaft normaler Tauben vermochten auch diese die Concurrenz nicht zu bestehen.

Leider habe ich bisher das Verhalten solcher Tauben zu einander und zu normalen in der Brunstzeit nicht beobachten können.

Diese Sehstörung ist also vollständig die gleiche, wie nach Exstirpation des Grosshirns, sie ist aber bei unseren Thieren isolirt, während die entgrosshirnte Taube, wie wir noch weiter unten sehen werden, die gleiche Schwäche für alle Sinnesorgane aufweist.

Will man eine Taube nur „seelenblind" machen, so muss man ihr die Rinde der Lobi optici zerstören, nicht die der Hinterhauptslappen.

Die Deutung dieses Befunds liegt nahe. Wir müssen in der Rinde der Lobi optici diejenigen Theile der centralen Sehbahn zerstört haben, welche zum Grosshirn führen. Wenn ferner weder durch die Entfernung des Grosshirns, noch durch die Abtragung der Decke der Lobi optici das Sehen, soweit es im Raum orientirt, gestört wird, so müssen die Sehbahnen für diesen Vorgang (Reflex) erhalten sein. Vielleicht führen diese durch den Gehirnstamm (Medulla, Wurzel des Opticus?). Weiter auf diese Frage einzugehen wird erst möglich sein, wenn die mikroskopische Untersuchung der Präparate verwerthbare Resultate ergeben hat.

3. Hören Vögel ohne Grosshirn?

Dieselben Autoren, welche für das Sehvermögen der Tauben ohne Grosshirn eingetreten sind, haben sich auch meist davon überzeugen können, dass der Verlust des Grosshirns auch das Hörvermögen nicht vollständig aufhebt, dass z. B. auf das Abschiessen einer Flinte die entgrosshirnte Taube sicher reagirt, auch wenn sie vor der Erschütterung durch den Schuss gesichert ist.

Das Gehör spielt bei den Vögeln im Vergleich zum Gesicht

eine sehr untergeordnete Rolle. Eine blinde Taube z. B. orientirt sich sehr schlecht, wenn man sie durch Pfeifen oder Klappern mit den Erbsen herbeilocken will. Es dauerte sehr lange, bis ein solches Thier es lernte, nach dem Gehör auf einige Meter Entfernung den Platz zu finden, wo die Erbsen gestreut wurden. Auch bei blinden Falken fand ich die Orientirung durch das Gehör nur wenig besser. Je weniger aber ein Sinn eine führende Rolle im Leben des Versuchsthieres spielt, um so schwerer ist es, Störungen desselben von gänzlichem Verlust mit Sicherheit zu unterscheiden. Die Beobachter haben gehofft, durch recht laute Schallwirkungen diese Schwierigkeit zu besiegen, mit wenig Erfolg. Schon die Beobachtung des normalen Thierlebens lehrt, dass solche intensive Reize häufig gar keine Reaction hervorrufen. Preyer sah z. B., dass in einem von Vögeln und Nagethieren bewohnten Stalle das plötzliche Aufleuchten einer elektrischen Lampe gar keinen Eindruck macht; ebenso kann man sehen, dass der Knall eines Gewehrs spurlos vorübergeht. Die Tauben picken weiter ihre Körner und die Kaninchen unterbrechen ihre Thätigkeit am Kohlkopf auch nicht einen Augenblick. Die Reaction, auf welche man rechnet und deren Ausbleiben frappirt, besteht in lebhaften Ausdrucksbewegungen der Furcht und des Schreckens, welche, wie schon oben ausgeführt und noch weiter nachgewiesen werden soll, auf Innervationsvorgängen im Grosshirn beruhen, deren subjective Seite uns als Vorstellungen und Affecte bekannt sind und welche die Bedeutung des Reizes für das Individuum bestimmen. Für unsere seit Menschengedenken gehegten Hausthiere sind diese Vorgänge ganz andere, wie beim Jagdthier; bei diesem andere, wie bei der gleichen Art in Gegenden, die nie der Mensch betrat; in der Gefangenschaft andere, als in der Freiheit. Ferner sind diese Vorgänge ungemein wechselnd, auch bei dem einzelnen Thier nach der „Stimmung“ des Grosshirns, in der es von dem betreffenden Reiz getroffen wird. Auch hierüber belehrt uns die Selbstbeobachtung, sie weist der Aufmerksamkeit eine grosse Rolle zu und weiss, dass unter Umständen das Grosshirn so beschäftigt sein kann, dass es weder hört noch sieht. Die leichte Hemmbarkeit dieser Vorgänge lehrt die Hypnose bei Thier und Menschen. Grosshirnverletzungen steigern dieselbe oft in sehr hohem Grade.

Wenn also das normale Thier nicht sicher auf einen Flintenschuss reagirt, so braucht ein Thier ohne Grosshirn noch nicht taub zu sein, wenn auch bei ihm die Reaction fehlt. Wie wir uns von dem Sehvermögen auf das Sicherste überzeugen können, wenn wir die Bewegungen im Raum beobachten, weil das Sehen der Hinder-

nisse eine stets geübte Function des Auges ist, so müssen wir uns auch nach Gehörsprüfungen umsehen, welche auf Schallempfindungen basirt sind, die dem Versuchsthier allezeit geläufig sind. Das ist bei unseren Tauben z. B. das Geräusch des gestreuten Futters.

Sassen die entgrosshirnten Tauben in der Nacht schon stundenlang ruhig in einem Winkel ihres Käfigs, so konnten sie sehr oft durch das Klappern der Erbsen zu Bewegungen veranlasst werden. Am schönsten zeigte das eine Henne ohne Grosshirn. Schlief dieselbe mit unter den Flügeln verborgenem Kopfe und man liess einige Erbsen auf einen frei in der Luft gehaltenen Teller fallen, so fuhr sie meist sofort auf und ging wie suchend mit zur Erde geneigtem Kopfe umher. Dasselbe Thier reagirte nur selten auf das Abknallen eines Zündhütchens.

Bei Falken ist ebenfalls leicht zu demonstriren, dass sie nach Verlust des Grosshirns noch durch das Geräusch einer Maus, welche sie nicht sehen können, aufmerksam gemacht werden.

Beobachtungen an blinden und entgrosshirnten Vögeln stehen mir noch nicht zu Gebote.

Eine weitere Schwierigkeit, welche mich hinderte, die Gehörsstörung genauer zu beobachten, besteht darin, dass es mir nicht gelungen ist, vollständig taube Vögel herzustellen. Einem blinden Hahn wurden beiderseits die Trommelfelle zerstört und die Columella herausgenommen und dann durch eine plastische Operation der äussere Gehörgang verschlossen; trotzdem antwortete er noch, wenn irgendwo in der Nachbarschaft ein Hahn krähte.

Kurz, wir müssen uns genügen lassen, zu constatiren, dass Vögel ohne Grosshirn noch hören, und auf die Art der Störung, welche der Gehörssinn möglicherweise erlitten hat, nach Analogie mit der Sehschwäche dieser Thiere schliessen.

Um dieselben zu beobachten, müsste man ein Thier wählen, welches, wie z. B. die Katze, ganz hervorragend auf sein Gehör angewiesen ist.

4. Ueber die Gefühlsstörungen nach Verlust des Grosshirns.

Ein Vogel ohne Grosshirn ist an keiner Stelle seiner Körperoberfläche, welche bei dem normalen Thier empfindet, des Gefühls beraubt. Wie fein die Verwerthung der Empfindungen bei den Bewegungen dieser Thiere ist, habe ich früher ausführlich gezeigt. Hier soll nur davon gehandelt werden, dass sich trotzdem eine Störung der Empfindungen, speciell der Tastempfindungen, nachweisen lässt, welche als Ausfallserscheinung mit grösster Wahrschein-

lichkeit aufzufassen ist. Aufmerksam wurden wir auf dieselbe bei einer Eule, welcher die rechte Grosshirnhemisphäre entfernt worden war. Die linke Körperhälfte liess, sehr in die Augen fallend, Gefühlsstörungen demonstriren, welche nur zum Theil mit der Zeit wieder verschwanden, zum anderen Theil bis über ein Jahr constant blieben. Berührt man mit einem Stock die rechte Körperhälfte des ruhig dasitzenden Thieres, so fährt sofort der Kopf herum und kräftig wird in den Stock gebissen. Links dagegen lässt sich das Thier jede Berührung gefallen, hier lässt es sich streicheln, erscheint vollkommen zahm; für die rechte Körperhälfte dagegen hat es seine ursprüngliche Wildheit ungeschmälert bewahrt. Sitzt die Eule auf einer Stange ihres Käfigs, so kann man den linken Fuss von derselben abheben, dass Bein strecken und so frei herabhängen lassen, ohne dass das Thier die Stellung corrigirt. Erst nach mehreren Minuten wird der Fuss wieder angezogen. Rechts ist das unmöglich, bei der leisesten Berührung schon fährt der Kopf herunter und man hat Eile nöthig, um nicht gebissen zu werden. Dieses Experiment gelingt jedoch nur in der ersten Zeit nach der Operation, später nicht mehr; ebenso bei vollständig entgrosshirnten Thieren.

Es handelt sich dabei also wohl um eine intracentrale Hemmung.

Das Fehlen der Reaction aber auf leichte Berührungen, welche nicht mechanisch auf die andere Körperhälfte übertragen werden und diese gewissermaassen alarmiren, bleibt über Jahr und Tag bestehen. Wird nun auch die andere Grosshirnhälfte exstirpirt, so ist die Eule, der Falke, jetzt vollkommen gezähmt, er lässt sich greifen, ohne sich zur Wehr zu setzen, wie sich die Taube ohne Grosshirn fangen lässt, ohne zu fliehen. Die Berührung bleibt aber jetzt nicht gänzlich unbeachtet, sondern löst Bewegungen aus, welche deutlich reflectorischen Charakter zeigen. In dieser Beziehung sind wieder die Versuche an Tauben lehrreicher. Bläst man einer normalen Taube einen feinen Luftstrom gegen den Kopf, so macht sie heftige Abwehrbewegungen, sie weicht mit dem Kopfe aus, schüttelt ihn, streckt in eigenthümlicher Weise den Hals aus und öffnet den Schnabel; bald beisst sie wirklich in den Luftstrom hinein, bald macht sie mehr Gähn-, bald mehr Brechbewegungen. Normale sehende Tauben entziehen sich schnell dem Reiz, deshalb fällt der Versuch bei blinden besser aus. Ist der Taube eine Grosshirnhemisphäre abgetragen, so spielen alle diese Bewegungen nur auf Anblasen der gleichen Seite, während die gekreuzte dagegen völlig unempfindlich scheint, kaum dass bei dem Anblasen des Auges die Nickhaut herübergezogen wird. Es besteht also hier für die Tastempfindung genau

das gleiche Verhältniss, wie für das Sehen. Die gekreuzte Hautfläche scheint unempfindlich für den Tastreiz, wie das Auge blind erscheint. Könnte man peripher die Tastempfindung der anderen Seite lähmen, wie man den anderen Opticus durchschneiden kann, vielleicht kehrte dann auch die Empfindung zurück, wie das Sehen.

Der Versuch ist noch nicht gemacht.

Ist das ganze Grosshirn der Taube entfernt, so ist das Gefühl für jenen feinen Reiz überall wieder vorhanden, wie das Sehen vorhanden ist, aber in anderer Weise erfolgt die Reaction. Die ganz entgrosshirnte Taube beantwortet jenen Reiz mit lebhaften Schüttelbewegungen des ganzen Kopfes, welche durchaus den Charakter eines Reflexes tragen, dem Schüttelreflex bei Hunden auf Hautreize gleichen. Es fehlt das Ausweichen des Kopfes, das Beissen nach dem Luftstrahl etc. Im Grosshirn also wird dieser Reflex umgestaltet zur Abwehrbewegung, wie der Sehreflex, das Ausweichen vor Hindernissen, dort zur Fluchtbewegung wird. Normal spricht hier wie dort das Reflexcentrum erst an, nachdem der Reiz im Grosshirn passend modificirt, oder das Centrum vom Grosshirn aus gestimmt ist.

Die Entfernung einer Grosshirnhälfte hebt diese Ausdrucksbewegung für die betreffende Seite auf. Der Verlust des ganzen Grosshirns entfesselt den Reflex für das Gefühl gerade so, wie für das Sehen.

Die Versuche für diesen Vorgang, im Grosshirn ein bestimmtes „Centrum“ aufzufinden, führten zu dem gleichen Resultat, wie für das Sehen. Trägt man bei einer Reihe von Thieren von hinten her symmetrisch Stücke von wachsender Grösse von den Hemisphären ab, so verliert mit der zunehmenden Verstümmelung die Reaction auf Anblasen den Charakter der Ausdrucksbewegung und der Reflex tritt deutlicher hervor. Bei jener Taube z. B., welche oben genauer in Bezug auf das Sehen geschildert ist, und bei der nur die vorderen Theile des Stirnhirns erhalten waren, erfolgte die Reaction fast wie bei einer gänzlich entgrosshirnten Taube. Beginnt man umgekehrt mit den Abtragungen vorne, so tritt die Aehnlichkeit mit den Thieren ohne Grosshirn schon früher ein, weil hier sehr bald auch die Bahnen zu den weit überhängenden Hinterhauptslappen mit durchtrennt werden.

5. Ueber die Bewegungsstörungen bei Vögeln ohne Grosshirn.

Während alle untersuchten Vogelarten Störungen in der sensiblen Sphäre erkennen liessen, welche wir als Ausfallserscheinungen ansprechen möchten, und welche bei allen ziemlich den gleichen Cha-

rakter tragen, ergiebt die Beobachtung der Motilität nur Andeutungen von Störungen und zwar nur bei einer bestimmten Klasse der Versuchsthiere, während andere vollkommen frei erscheinen.

Tauben und Hühner liessen niemals bei den verschiedenen Formen der Fortbewegung irgend welche motorische Störungen erkennen, weder nach halbseitiger Exstirpation des Grosshirns, noch nach vollständiger Abtragung oder Entfernung beliebiger Stücke desselben. Immer blieb Flug und Gang gradlinig, der Gebrauch der Flügel und der Füsse normal. Hingegen zeigten Saatkrähen, Eulen und Falken besonders nach halbseitiger Exstirpation deutliche Störungen im Gebrauch der betroffenen (gekreuzten) hinteren Extremität, des Fusses, niemals aber auffallenderweise im Gebrauch der Flügel; der Flug blieb stets gradlinig und verrieth nie eine Schwäche des einen Flügels. Die Störung in der Bewegung des Beines nach Entfernung der entsprechenden Grosshirnhemisphäre war bei einer Eule so bedeutend, dass das Thier am ersten Tage nach der Operation kaum auf dem Fusse stehen konnte, später hinkend, das Bein nachschleifte, wie ein hemiplegischer Mensch, dennoch flog dasselbe ganz normal. Häufig wird der Fuss mit zur Faust eingeschlagenen Zehen aufgesetzt. Der Tonus der Musculatur ist stets vorhanden, scheint sogar oft entschieden gesteigert zu sein. Ein deutlicher Unterschied in der Reflexerregbarkeit konnte nicht nachgewiesen werden. Diese Lähmungserscheinungen verschwinden wieder in den ersten Wochen nach der Operation, länger hält sich ein Unterschied in der Verwendung der Füsse als Hand zum Ergeifen und Festhalten der Nahrung. Zuerst wird nur der gesunde Fuss dazu verwandt, der geschädigte ist dann oft zu schwach, um die Last des Körpers allein zu tragen, das Thier fällt hin; später wird dann zum Ergreifen der Beute, z. B. auf der Mäusejagd, nur der gesunde Fuss gebraucht, aber beim Zerbeissen und Verschlingen der Nahrung der andere zur Hülfe genommen. Endlich hört auch dieser Unterschied auf und jetzt ist überhaupt eine Störung an dem betreffenden Fusse nicht mehr nachweisbar. Bei Saatkrähen und Falken ist das Verhalten das gleiche. Niemals wurden derartige motorische Störungen bei Thieren beobachtet, welche nur Verletzungen im Bereiche der überhängenden Hinterhauptslappen erlitten hatten, einmal dagegen eine ebenfalls vorübergehende vollständige Paraplegie beider Beine bei einem jungen Falken, welcher eine symmetrische Verletzung im Frontalhirn erfahren hatte, hart über der Ausstrahlung der Pedunculi cerebri in das Grosshirn (vgl. Pflüger's Arch. Bd. XLIV. Taf. II, Fig. 2). Auch bei diesem Thierchen hatte der Flug keine Störung erfahren.

Ob diese Bewegungsstörungen in letzter Instanz auf Defecte der sensiblen Sphäre zurückzuführen sind oder im eigentlichen Sinne motorischer Natur, oder endlich aus beiden Elementen gemischt sind, vermögen die Versuche nicht zu entscheiden.

Leichter zugänglich ist die Frage, ob es sich dabei um Ausfallserscheinungen oder um Reiz-, resp. Hemmungswirkungen handelt. Der verhältnissmässig schnelle Ausgleich der Störungen könnte für die letztere Ansicht sprechen, ist aber nicht eindeutig, da die Erklärung möglich bleibt, dass die intacte Grosshirnhemisphäre die Function der entfernten mit übernommen habe. Die Beobachtung der gleichen Thiere nach vollständiger Exstirpation des Grosshirns kann hier die Entscheidung bringen. Von vornherein hat die Annahme, dass die Verwendung der Füsse als Hände auf der Jagd, ebenso wie die des Schnabels als Waffe, eine Grosshirnfunction sei, sehr viel Verlockendes. Der Versuch wird uns eines Anderen belehren, wenn wir der Frage näherzutreten suchen.

6. Warum fressen entgrosshirnte Vögel nicht von selbst?

Während die Fische und die Frösche auch ohne Grosshirn noch ihre Nahrung zu erjagen im Stande sind, haben Tauben ohne Grosshirn, so lange sie auch beobachtet sind (von Stefani eine 5 Jahre hindurch) bisher nie wieder spontan gefressen. Sie haben sogar die Fähigkeit verloren, eine Erbse, welche man ihnen vorne in den Schnabel legt, zu verschlucken und können nur dadurch gefüttert werden, dass man die Körner in den Rachen steckt und dort dem Schluckreflex überantwortet. Wie schon früher gezeigt wurde, ernähren sich die Tauben mit geringen Resten des Frontalhirns selbst, aber etwas vom Grosshirn muss erhalten sein. Tritt hier plötzlich eine so erhebliche Ausfallserscheinung auf? Der Zweifel an der Richtigkeit dieses Schlusses führte uns zu den Versuchen mit Raubvögeln. Der Frosch macht nur Jagd auf bewegte Körper, die Taube ist auf ruhende angewiesen. Es wäre möglich, dass Raubvögel, welche, wie der Frosch, auf bewegte Nahrung sich stürzen, auch nach Verlust des Grosshirns sich dem Frosch ähnlicher verhalten.

Bisher wurden drei vollständig entgrosshirnte Falken beobachtet. Die Operation wurde in 2 Sitzungen vorgenommen, zuerst die eine Hemisphäre entfernt, dann nach 3—6 Monaten die zweite.

Im Allgemeinen ist das Verhalten der Falken ohne Grosshirn dem der Tauben analog. Die zweizeitige Operation kürzt das Stadium der Hemmung bedeutend ab. Einer der Falken flog nach der zweiten Operation sofort vom Operationstisch davon im Laboratorium umher

unter sicherer Vermeidung aller Hindernisse, sogar der Fensterscheiben, und fasste sicher Fuss selbst auf schwankenden, durch das Zimmer gespannten Drähten. Während die Tauben ohne Grosshirn nicht von selbst auffliegen, tummeln sich die Falken munter in der Luft umher. Sie sind auch normal weit bessere Flieger, als die Tauben.

Die Orientirung im Raum durch das Auge ist also vollkommen erhalten — ein blinder Falke ist ebenso wie eine blinde Taube unfähig, sich zurecht zu finden und lebt wie diese an den Boden gebannt. Gehörvermögen ist deutlich zu demonstriren. Der Gang und die Fähigkeit zu klettern, sich an den schmalsten Vorsprüngen, an den Wänden, auf den schwankenden Zweigen eines Baumes festzuklammern und überall das Gleichgewicht zu behaupten, sind unverändert wie der Flug.

Wie die Tauben ohne Grosshirn sehen, hören, fühlen diese Falken, aber unterscheiden die Gegenstände der Aussenwelt nicht auf Grund dieser Empfindungen, wie die normalen Thiere. Der Unterschied ist hier noch auffallender; weil die Falken weit scheuer sind, als die lange domesticirten Tauben, deshalb fällt die absolute Gleichgültigkeit gegen den Menschen nach Verlust des Grosshirns um so deutlicher in die Augen. Auf den unbefangenen Zuschauer machten die Thiere stets den Eindruck vorzüglicher Zähmung.

Neue Beobachtungen gegenüber den Tauben liefern die Falken vor Allem in ihrem Verhalten gegen die Nahrung.

Tauben und Hühner ohne Grosshirn sehen unzweifelhaft den Futternapf, denn sie gehen ihm oft genug aus dem Wege. Sie machen aber keinen Versuch zu fressen, vielleicht weil sie das Futter nicht als solches erkennen. Der Versuch würde auch misslingen, da, wie schon erwähnt, auch die motorischen Leistungen fehlen, durch welche das in den Schnabel gebrachte Korn dem Schluckreflex übermittelt wird. Es gelang nicht, weder durch optische noch durch tactile Erregungen, ähnliche Reflexe auszulösen, wie beim Frosch. Anders die Falken. Bei ihnen scheint wieder ein Reflex nachweisbar zu sein, welcher dem Fressact zu Grunde liegt.

Unsere Versuchsthiere wurden im Daunenkleide, als sie erst wenig Tage dem Ei entkrochen waren, im Nest in das Institut geliefert. Zeigte man ihnen jetzt eine lebhaft zappelnde Maus, so fuhren sofort die Pfoten nach der Beute, krallten sich fest unter lebhaftem Geschrei, obwohl die Thierchen noch ganz ausser Stande waren, der Maus ein Leids zu thun; sie machten auch nicht einmal einen Versuch, die Beute zu verschlingen, sondern mussten noch ge-

stopft werden. Ein Stück Pferdefleisch, ein Tuchlappen, der Finger des Menschen wurden ebenso empfangen. Der bewegte Körper scheint also ziemlich ausnahmslos das Zugreifen zu veranlassen.

Die Thierchen wurden mit Pferdefleisch, später mit todten Tauben gefüttert. Als sie ihr definitives Gefieder bekommen hatten, wurde zum ersten Mal wieder lebende Nahrung, weisse Mäuse, in ihren Stall gelassen. Jetzt war es sehr anziehend, zu beobachten, wie die Falken zuerst aus der Ferne die Gäste betrachteten, sich dann vorsichtig näherten, um die ruhig knappernden Mäuse herumgingen, sie von allen Seiten beschauend; einige zogen sich dann wieder auf eine Stange in der Nähe zurück, ein anderer fasste sich ein Herz und griff scheu mit der einen Pfote nach der Maus, berührte sie kaum und zog schnell den Fuss wieder zurück; die Maus sprang davon, der Falke floh weit ängstlicher als jene. Der Versuch wurde wiederholt, immer muthiger gingen die Falken vor, es dauerte aber doch 2—3 Tage, ehe die Mäuse gefangen und verspeist wurden. Jetzt war das Eis gebrochen, und die Jagd auf Mäuse, Sperlinge etc. wurde von nun an mit grosser Energie geübt. Offenbar wurde jetzt erst nach Entwicklung des Grosshirns wieder erlernt, was das Nestvögelchen reflectorisch geübt; dazu aber noch mehr, nämlich die Unterscheidung der zur Nahrung tauglichen Dinge von anderen sich bewegenden Körpern, das konnte der Nestling noch nicht, das verstand, wie wir gesehen, das ausgewachsene Amphibium ebenfalls nicht.

Nach dem Verlust des Grosshirns kehrten unsere Falken in dieser Richtung auf den Zustand des Nestlings zurück.

In der ersten Zeit nach der Abtragung der zweiten Hemisphäre bleiben sowohl Fleischstückchen, wie Mäuse unbeachtet. Die Thiere müssen gerade so gefüttert werden wie die Tauben, da sie ebenfalls nicht im Stande sind, Fleischstückchen, welche man vorne in den Schnabel gebracht hat, selbständig zu verschlingen. Hat man dagegen einen langen Streifen Pferdefleisch mit seinem einen Ende dem Schluckreflex überliefert, so werden mit dem Schnabel durchaus zweckentsprechende Bewegungen gemacht, um das weit heraushängende Fleischstück allmählich ganz hinabzubefördern. Mit den Mäusen bildete sich eine sehr eigenthümliche Symbiose heraus. Dieselben benutzten das Gefieder der Falken als warmes Nest, oft fand man drei bis fünf Mäuschen unter den Flügeln und weichen Brustfedern eines Falken versteckt, ohne dass dieser die geringsten Anstalten machte, die Gäste los zu werden. Ein blinder Falke liess sich nur die ersten 3 Tage nach der Enucleation der Augen in gleicher Weise von den Mäusen bewohnen, später hielt er sie sich vom Leibe. Bei

den Falken ohne Grosshirn hielt dies Zusammenleben an bis zu deren Tode, 8 Wochen nach der Operation.

In der zweiten Woche änderte sich das Verhältniss zu den Mäusen, aber auch zu den bewegten Körpern überhaupt. Waren die Falken hungrig, etwa 12 Stunden nicht gefüttert und wurde jetzt eine Maus in ihren Stall gebracht, so stürzten die Vögel auf dieselbe los und bald war sie ergriffen. Auf mehrere Meter Entfernung eilt jetzt unter lebhaftem Geschrei und weit ausgespannten Flügeln der Falke auf eine sich bewegende Maus zu und verfolgt sie unablässig, allen Seitensprüngen folgend, bis er sie ergriffen hat. Zum Ueberfluss sei bemerkt, dass ein blinder Falke dazu nicht im Stande ist. Einen solchen beobachte ich jetzt seit fast einem Jahr. Wird ihm Fleisch in den Käfig geworfen, so sucht er nur selten und meist ohne Erfolg mit zu Boden geneigtem Kopf, offenbar mit dem Geruchssinn, meist geht und springt er lebhaft umher, bis er auf das Fleisch tritt, dann ergreift er es mit den Klauen und frisst wie ein normales Thier. So benahm er sich auch, wenn sich eine Maus in seinem Käfig befand. —

Bis hierher verhielt sich das entgrosshirnte Thier vollkommen wie ein normales. Während aber das letztere die Beute durch einige Bisse tödtet, zerquetscht und endlich verschlingt, leistet das Thier ohne Grosshirn alles Dies nicht, sondern, ist die Maus gefangen, so wird sie so lange festgehalten, als sie sich kräftig wehrt, es fährt auch wohl der Kopf ein oder das andere Mal herab, wie um zu beissen. Verhält sich die Maus aber ruhig oder ist sie todt — erdrückt —, so hüpft der Falke weiter und lässt achtlos die Beute fallen. Niemals wurde sie bearbeitet und verschlungen wie bei dem normalen Thier. Der reflectorische Charakter des ganzen Vorgangs tritt somit klar zu Tage. Die optische Wahrnehmung der laufenden Maus setzt den ganzen Apparat der Verfolgung und des Fanges in Bewegung. Ist die Beute in den Klauen des Falken zur Ruhe gekommen, so ist der Reflex abgelaufen. Das ruhige, resp. todte Thier hat keine erregenden Wirkungen mehr, ebensowenig wie andere ruhende Körper, wie etwa das vorgeworfene Fleisch, welches vollkommen unberührt bleibt.

Vor der Entfernung des Grosshirns verfolgten die Falken die Mäuse, flüchteten vor der menschlichen Hand, lebten in vollstem Frieden mit einander. Nach dem Verlust des Grosshirns wird die menschliche Hand, die anderen Falken, kurz jeder sich bewegende Körper in gleicher Weise angegriffen wie die Maus. Jene Unterscheidung liefert das Grosshirn.

Die Beobachtung jener drei Falken ohne Grosshirn fand einen sehr charakteristischen Abschluss. Die letzten 3—4 Wochen ihres Lebens wurden sie mit einer grossen Anzahl weisser Mäuse zusammengehalten und nur in Zwischenräumen von 1, 2 und 3 Tagen mit frischem Pferdefleisch gefüttert. Die Mäuse benutzten das Gefieder der Falken fortgesetzt als warmes Nest; sobald sie dasselbe verliessen, wurden sie von ihren Wirthen auf das Eifrigste verfolgt, viele erjagt und todtgedrückt. Sehr bezeichnend war die fast täglich gemachte Beobachtung, dass eine eifrig verfolgte Maus durch eine schnelle Wendung seinem Feinde in den Rücken kam, ihm auf den Schwanz sprang und unter seinen Flügeln den sichersten Schutz fand. Eines Morgens nun fanden sich zwei der Falken todt vor. Als ihre Leichen genauer untersucht wurden, stellte sich heraus, dass bei beiden Kreuzbein und Wirbelsäule von den Mäusen vollständig skeletirt und zum Theil auch die Knochen zernagt waren. Bei dem noch lebenden Falken fanden sich dieselben Verletzungen in geringerer Ausdehnung vor, er wurde getödtet. Die Mäuse hatten also wie richtige Schmarotzer ihre Wirthe getödtet. Während der optische Reflex im freien Felde dem Falken den Sieg verlieh, unterlagen sie dem Zahn der Mäuse am eigenen Leibe.

Diese Beobachtung zeigt am deutlichsten die Leistungsfähigkeit des centralen Nervensystems dieser Raubvögel ohne Grosshirn und ihre Grenzen. Ruhendem Futter gegenüber verhalten sich also Falken und Tauben ohne Grosshirn vollkommen gleich, bewegtem Futter gegenüber dagegen gleichen die Falken den Fröschen, nur spielt der Reflex zwischen Auge und Füssen, es ist ein Greifreflex, bei dem Frosche ist es ein Schnappreflex. Die entgrosshirnten Vögel fressen nicht von selbst, weil sie das ruhende Futter nicht als solches erkennen, weil es keinen Reflex auslöst, welcher den zum Verschlingen nöthigen Muskelcomplex in Bewegung setzt.

Warum aber waren unsere Falken machtlos den Zähnen der Mäuse preisgegeben? Auch hier tritt die eigenthümliche Beschränkung in der Leistungsfähigkeit des centralen Nervensystems dieser Thiere ohne Grosshirn zu Tage. Obwohl die Körperoberfläche durchaus nicht der Empfindung beraubt ist, obwohl von ihr aus eine Menge Bewegungen ausgelöst werden, nicht nur der Hautmusculatur (Bewegungen des Gefieders), sondern auch des ganzen Thieres, so waren dieselben doch nicht hinreichend, um die Mäuse zu vertreiben. Was hier bei den schmarotzenden Nagern so deutlich zu Tage trat, das gilt auch für die gewöhnlichen Epizoën unserer Versuchsthiere. Obwohl alle beobachteten Vögel nach Verlust des Grosshirns uner-

müdlich in derselben Weise wie die normalen, eher sogar anhaltender, ihr Gefieder putzen, mit dem Schnabel durchsuchen und wohl keine Stelle desselben unbeachtet lassen, zum deutlichsten Beweise, dass von überall her Empfindungen angeregt werden, so nimmt doch bei ihnen das Ungeziefer mit der Zeit überhand. Es scheint, dass hier der Reflex allein ebensowenig zum Ziele führt, wie der Fangreflex zur Ernährung des Thieres ausreicht.

7. Ueber die Stimmäusserungen und andere Ausdrucksbewegungen. entgrosshirnter Vögel.

Frösche ohne Grosshirn quaken auf für uns kaum wahrnehmbare Erregungen der Hautnerven; auch für das normale Leben dieser Thiere scheinen Hautempfindungen die wesentlichsten Erreger der Stimme zu sein. Bei den Vögeln mit und ohne Grosshirn kann man ebenfalls von der Haut aus Stimmäusserungen erhalten. Die Hauptquelle aber ist bei ihnen in den Sexualorganen zu suchen.

Einzelne Vogelarten sind ausser der Brunstzeit fast stumm, andere lassen zwar nahezu ununterbrochen ihre Stimme hören, aber nur in der Zeit der Werbung ihren Gesang.

Von unseren Versuchsthieren gehören die Tauben zu der ersten Gruppe, die Falken stehen zwischen beiden, bei ihnen ist es nicht allein oder vorwiegend das Geschlechtsleben, welches die Töne hervorlockt, sondern auch bei mannigfachen anderen Gelegenheiten lassen sie ihre Stimme erschallen, so beim Kampf um die Nahrung, oder wenn sie durch die Gegenwart des Menschen oder eines anderen Feindes beunruhigt werden etc.

Oft entzieht sich der Grund ihres lebhaften Geschreies der Beobachtung. Zu anderen Zeiten sind sie dann wieder ganz still. Die psychologische Ausdeutung dieser mannigfachen Stimmäusserungen der Vögel drängt sich dem Menschen unabweisbar auf. Sie sind mit anderen Ausdrucksbewegungen innig verbunden, so dass z. B. ein werbender Tauber, ein kämpfender Hahn, eine Henne, welche ihre Küken bewacht, typische Bilder für Affecte darstellen, welche uns unmittelbar verständlich sind. Sie haben in Darwin einen ausgezeichneten Schilderer gefunden.

Die Beobachtung der Vögel ohne Grosshirn lässt nun, wie es scheint, durchgreifend diese Bewegungscomplexe in zwei Gruppen theilen. Die einen werden hervorgerufen durch innere Erregungsvorgänge, so die Allüren des Werbens bei dem Tauber in der Brunstzeit, die eigenthümlichen Bewegungen, mit denen die Henne sich anschickt, ein Ei zu legen oder zu brüten, die charakteristischen unruhigen,

suchenden Bewegungen der Tauben und Hühner, wenn sie hungrig sind, das Verhalten nach der Sättigung; vielleicht kann man hierher auch die Haltung des Vogels im Schlafen und im Zustande des Wachens rechnen. In allen diesen Beziehungen zeigen die Vögel ohne Grosshirn das gleiche Verhalten wie die normalen Thiere. Der entgrosshirnte Tauber treibt sich mit allen Bewegungen des Werbens, mit dem eifrigsten Gurren zur Zeit der Brunst umher, die Henne legt ihr Ei und schickt sich zum Brüten an, der Hunger treibt sie ruhelos umher, die Nacht versenkt sie in Schlaf u. s. w. Der Unterschied gegen das normale Thier besteht darin, dass diese Bewegungscomplexe verlaufen ohne Bezug auf die Dinge der Aussenwelt, welchen das Pretium affectionis fehlt: die Taube ist dem brünstigen Tauber ganz gleichgültig, das gelegte Ei bleibt von der Henne unbeachtet, die brütende Henne weiss das Nest mit den Eiern nicht zu finden, der hungrige Vogel nicht die Nahrung.

Die zweite Gruppe der Ausdrucksbewegungen fehlt den Vögeln ohne Grosshirn. Es sind das diejenigen, welche durch die besondere Bedeutung angeregt werden, die für das normale Thier die Wahrnehmungen durch die höheren Sinnesorgane gewinnen. Der Vogel ohne Grosshirn geht z. B. der menschlichen Hand, dem Käscher aus dem Wege, der normale flieht ihn, er „fürchtet gefangen zu werden“. Er vermeidet nicht nur den wahrgenommenen Körper, sondern etwas Vorgestelltes, „nicht Wahrgenommenes“, „eine Gefahr“. Setzen wir einen Falken ohne Grosshirn in einen Käfig, in dem sich eine kräftige Taube befindet, so stürzt diese auf ihn zu, bläst ihren Kropf auf, lässt eigenthümliche Laute hören und schlägt kräftig mit den Flügeln, abwechselnd bald mit dem einen, bald mit dem anderen nach dem Störenfried — nebenbei die einzige Gelegenheit, bei der die Taube die Flügel einzeln verwendet. Sie wehrt eine „Gefahr“ ab.

Die normale Taube eilt, wenn sie hungrig ist, zur Futterzeit auf den bekannten Futterplatz und „erwartet“ ihr Futter, die Taube ohne Grosshirn nicht.

Mit leichter Mühe liessen sich die Beispiele häufen, die angeführten werden genügen, den Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu zeigen; sie werden aber auch erkennen lassen, dass trotz dieser Verschiedenheit in beiden der Ausfall der gleiche ist. Das, was Reflex in der „Ausdrucksbewegung“ ist, bleibt erhalten, verloren ist das, was diesen Bewegungsvorgang zur Ausdrucksbewegung macht, die Beziehung auf eine eigenthümliche Deutung der sensorischen Erregungen. In der ersten Gruppe ist der Bewegungsvor-

gang selbst auffallend unverändert geblieben, wohl deshalb, weil er die Antwort auf vegetative Erregungen darstellt, welche letztere durch den Verlust des Grosshirns wenig oder gar nicht beeinflusst werden. Erst in zweiter Linie, bei der Richtung des Bewegungsvorganges, spielen die Specialsinne eine Rolle, während in der zweiten Gruppe diese schon die centripetale Bahn abgeben. Hier macht sich die Deutung der sensorischen Erregungen am Anfang geltend, ihr Fehlen hebt den ganzen eigenthümlichen Bewegungsvorgang auf, dort kommt sie erst am Ende in Betracht, deshalb ist ein grosses Stück des Vorganges erhalten, aber als Reflex ebenso kenntlich, wie das Fangen der Mäuse durch den Falken ohne Grosshirn als solcher sich entpuppte.

In gleicher Weise tritt die veränderte Reaction auf die sensiblen Erregungen bei der Prüfung der einzelnen Sinne, wie in den verschiedenen Lebensäusserungen des Thieres hervor. Eine Folge erst dieser Veränderung der Empfindungssphäre sind die Abweichungen in der motorischen Leistungsfähigkeit.

Die Verluste des Vogels ohne Grosshirn liegen somit auf einem Gebiet centraler nervöser Leistungen, welches wir bei dem normalen Frosch noch gar nicht, oder nur so wenig entwickelt fanden, dass er sich dem experimentellen Nachweis entzog. Deshalb kann es nicht Wunder nehmen, wenn der entgrosshirnte Frosch keine gleichartigen Ausfallserscheinungen aufzuweisen hatte.

In der Unfähigkeit, selbständig zu fressen, allein dürfte bei den Vögeln ohne Grosshirn neben der sensorischen Störung eine primäre Störung der motorischen Innervation vorliegen.

Bei denjenigen Vögeln, welche ihre Füsse als „Hand", als Greif- und Kletterorgan benutzen, war ferner eine vorübergehende Lähmung nach Verlust der zugehörigen Grosshirnhemisphäre zu beobachten, bei welcher es zweifelhaft blieb, ob sich zu einer Störung der Sensibilität ein Verlust motorischer Innervation gesellte. Dasselbe musste als intracentrale Hemmungswirkung gedeutet werden.

Eine functionelle Ungleichwerthigkeit der einzelnen Abschnitte des Vogelgrosshirns konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Wo ein Unterschied in dem Erfolg einer Exstirpation in dem vorderen und in dem hinteren Theile der Hemisphären hervortrat, musste der Grund mit grosser Wahrscheinlichkeit darin gesucht werden, dass in dem Stirnhirn die Stammstrahlung des Grosshirnstieles direct mit getroffen wird, während der Hinterhauptstheil frei überhängt und hier nicht der Stamm, sondern nur die weitere Verzweigung des Pedunculus abgetragen wird.

Leben und Treiben eines Vogels nach Verlust einer Hemisphäre

zeigt keine Störungen, solche Thiere leben mit den normalen, paaren sich, brüten und ziehen ihre Jungen auf, wie normale.

Bei doppelseitiger symmetrischer Einschränkung des Grosshirns von hinten her nähert sich das Verhalten des Thieres allmählich dem bei völligem Verlust des Grosshirns.

e) Säugethiere.

Der erste Hund ohne Grosshirn, welcher von Goltz beobachtet worden ist, war überhaupt das erste Säugethier, welches diese Operation längere Zeit (51 Tage) überlebte. Das Verhalten dieses Thiers entsprach in allen wesentlichen Punkten den Beobachtungen an Vögeln in überraschender Weise. Der kurze Bericht von Goltz lautet:

„Schon wenige Stunden nach der letzten Operation vermochte der Hund nicht blos zu stehen und zu gehen, sondern er richtete sich sogar auf den Hinterfüssen empor und legte die Vorderpfoten auf den Rand des Kastens, in dem er sich befand. Er war zwar ausser Stande, selbständig zu fressen oder zu saufen, vermochte aber die ihm ins Maul gesteckte Nahrung gut zu zerkauen. Schlafen und Wachen wechselten bei ihm wie bei einem normalen Thier. Vor der Fütterung war er regelmässig sehr unruhig, gesättigt beruhigte er sich und schlief ein. Aus dem Schlafe konnte er durch blosse Berührung einer Stelle seiner Haut geweckt werden. Er öffnete dann die vorher geschlossenen Augen und streckte sich wie ein erwachendes normales Thier. Brachte man ihm irgend eine Gliedmasse in eine unbequeme Lage, so verbesserte er diese sofort durch eine entsprechende Gegenbewegung. Je nach Anlass konnte er winseln, knurren, bellen und heulen. Bei der Ausleerung von Koth und Harn nahm er genau dieselbe Stellung ein, wie ein normaler Hund. Auf Schalleindrücke antwortete das Thier mit keiner Bewegung. Aeusserungen des Geruchssinns und Gesichtssinns mussten schon deshalb fehlen, weil die betreffenden Nervenbahnen durchschnitten waren.“

Auch die Säugethiere verlieren nicht mit dem Grosshirn die Spontaneität der Bewegungen, nicht alle Instincte. Damit fällt auch für sie schon jetzt das Flourens'sche Schema. Höchst wahrscheinlich hatte aber der Hund von Goltz noch bei Weitem nicht alle Functionen wieder erlangt, zu denen das noch vorhandene centrale Nervensystem überhaupt befähigt ist. Sicherlich war er noch in vielen Stücken Hemmungen unterworfen. Es ist deshalb zu erwarten, dass die weiteren Beobachtungen noch die Ausfälle bedeutend einschränken werden.

Für jetzt können uns die früheren Untersuchungen von Goltz über das Verhalten der Hunde nach theilweiser Exstirpation des Grosshirns dienen, die Parallele mit unseren niederen Wirbelthieren ohne Grosshirn weiter zu führen.

Die Grosshirnsehschwäche, welche Goltz bei Hunden mit grossem doppelseitigen Grosshirnverluste entdeckt hat, entspricht so vollkommen der Sehstörung vollständig entgrosshirnter Vögel, dass die Vermuthung berechtigt erscheint, dass auch ein Hund ohne Grosshirn, aber mit erhaltenem optischen Leitungsapparat in ähnlicher Weise sehen wird. Vollständige Blindheit kann durch umfangreiche Zerstörung des Grosshirns auch für lange Zeiträume bei Hunden und Affen erzeugt werden (Hitzig, Munk), sie ist aber sicher nicht die nothwendige Folge des Verlustes beider Hinterhauptslappen (Goltz). Ein umschriebenes „Centrum" für das Grosshirnsehen ist bisher weder für Hunde noch für Affen experimentell nachgewiesen, dass aber die Verletzungen der Hinterhauptslappen Sehstörungen von grösserer Intensität und längerer Dauer zur Folge haben, als Zerstörungen der vorderen Hirnpartien, wird von allen Forschern zugegeben. Danach scheint beim Hunde und Affen und nach pathologischen Beobachtungen auch beim Menschen mehr als bei den Vögeln eine gewisse Functionstrennung im Grosshirn hervorzutreten.

Neben den optischen Erregungen dürften die Gehör- und Hautempfindungen ebenfalls von den hinteren Partien des Grosshirns leicht zu stören sein.

Die vorderen Partien des Grosshirns, die Umgebung des Sulcus cruciatus beim Hunde, die Centralwindungen bei Affen und Menschen stehen dagegen in näherer Beziehung zu den Bewegungserscheinungen.

Goltz entdeckte bei Hunden, welche beiderseits die Stirnlappen verloren hatten, eine sehr eigenartige Fressstörung, welche in naher Beziehung steht zu dem Unvermögen vollständig entgrosshirnter Vögel, selbständig sich zu ernähren. Wir wollen deshalb einen Augenblick bei diesem Symptom verweilen. Es empfiehlt sich vielleicht, die ganze Erscheinungsreihe unter einem gemeinsamen Namen zusammenzufassen als „Aphagie" und nach dem bekannten Schema der „Aphasie" zu ordnen.

Ein Hund, welcher beiderseits das Frontalhirn eingebüsst hat, ist „motorisch aphagisch", er erkennt die Nahrung, seine Zungen- und Kaumusculatur ist nicht gelähmt, und doch ist er ausser Stande, seinen Hunger zu stillen (Goltz). Ganz ebenso verhielt sich ein junger Falke mit doppelseitiger Verletzung des Stirntheils des Grosshirns, welchen wir beobachteten.

Ein Hund, welcher die Hinterhauptslappen eingebüsst hat, sieht den Fressnapf, erkennt aber mit dem Auge nicht die Nahrung; vermöchte er nicht den Geruch zur Hülfe zu nehmen, so würde er nicht fressen können — er ist sensorisch (optisch) aphagisch.

Die Taube, welche beiderseits die Decke der Lobi optici verloren hat, zeigt diese optische Aphagie auf das Schönste.

Nach Verlust des Grosshirns ist die Taube aphagisch nach beiden Richtungen. Am Grosshirn ist es bisher nicht gelungen, diese beiden Hauptformen von einander zu sondern. Auch der Falke ohne Grosshirn ist trotz seines Fangreflexes aphagisch.

Der Frosch liess keine derartige Störung erkennen, bei ihm ist der Fressact noch im Wesentlichen optischer Mittelhirnreflex.

Für Vögel und Säugethiere scheint die Unfähigkeit, selbständig zu fressen, Ausfallserscheinung zu sein bei Verlust des ganzen Grosshirns. Bei kleineren Verletzungen dürfte sie als Hemmungserscheinung auftreten, so bei dem oben erwähnten jungen Falken.

Wie die Sehstörung nach Verlust des Grosshirns nicht in einer Abnahme der Sehschärfe, der Klarheit und Präcision des Gesichtsbildes besteht, sondern im Ausfall einer bestimmten Verwerthung desselben, so beruht auch die motorische Aphagie nicht auf einer Schwäche (Parese) der Musculatur, sondern auf dem Verlust einer bestimmten Art ihrer Verwendung. Dadurch stellt sich diese Störung an die Seite der motorischen Aphasie des Menschen.

Die Stimmäusserungen der Thiere sind Antwortsbewegungen auf bestimmte sensible Erregungen, mögen dieselben, wie beim Frosch, vornehmlich den Hautempfindungen entstammen oder, wie beim Vogel und Säugethier, bald diesen, bald den höheren Sinnesorganen, bald den vegetativen Organempfindungen ihren Ursprung verdanken. Mit dem Verlust des Grosshirns fallen sie nicht fort, verlieren aber den Charakter als Ausdrucksbewegungen. Der Beobachter ist nicht mehr im Stande, bei dem entgrosshirnten Thier auf Bewusstseinsvorgänge mit Sicherheit aus diesen Stimmäusserungen zu schliessen.

Während wir den thierischen Lauten nur, oder vorwiegend Gefühlsäusserungen unterlegen, gewinnt beim Menschen die Stimme als „Sprache“ die Bedeutung der souveränen Ausdrucksbewegung für das „Denken“, die Intelligenz. Die Laute als Aeusserung von Gefühlen stehen dem Menschen in kaum grösserer Vielseitigkeit zur Verfügung, als verwandten Thierklassen. Im Besitz der Sprache überragt er sie alle. Sie ist das physiologische Correlat zu dem gewaltigen Fortschritt, welchen die Ausbildung des Grosshirns im Genus „homo“ macht.

Der Verlust des Grosshirns raubt dem Menschen sicher nicht jene emotiven Stimmäusserungen, dafür sprechen die Beobachtungen an acephalen Neugeborenen und an tief Blödsinnigen. Der Verlust des Grosshirns wird aber ebenso wie bei Thieren auch beim Menschen diese Stimmäusserungen auf das Niveau der Reflexe herabdrücken.

Die Sprache aber wird mit dem Grosshirn unwiderbringlich verloren gehen. Sie erinnert an diejenigen Ausdrucksbewegungen bei Vögeln, welche die Reaction sind nicht auf eine Sinneswahrnehmung direct, sondern erst auf eine besondere Verarbeitung derselben im Grosshirn, welche unseren „Vorstellungen“ analog ist. Wie bei ihnen, so führt auch bei der Sprache schon der erregende Schenkel des Reflexbogens durch das Grosshirn. Wir sehen also, gestützt auch auf die analogen Beobachtungen bei unseren Experimenten, in den Sprachstörungen der menschlichen Pathologie, in dem ganzen Symptomencomplex der Aphasie, Ausfall und Störung der Eigenfunction des Grosshirns, welche wir der eigenartigen sensorischen Störung, der Veränderung in der Verwerthung der Sinneseindrücke, auf motorischem Gebiet an die Seite stellen, wie das in der Pathologie schon vielfach geschehen und wohl keinen ernstlichen Widerspruch erfahren wird.

Nicht so einstimmig sind die Pathologen in der Deutung der Grosshirnlähmungen der Körpermusculatur, der typischen Hemiplegie. Die Lehre geht dahin, dass die Unterbrechung des Pyramidenfasersystems die Ursache der Lähmung sei. Es ist richtig, dass man bei jenen Hemiplegien absteigende Degenerationen in dem betreffenden Pyramidenfasersystem findet, aber es giebt Degenerationen dieses Fasersystems ohne Lähmungen.

Das Thierexperiment lieferte durch die Reizversuche von Fritsch und Hitzig das Analogon zu der Hirnrindenepilepsie des Menschen, die Exstirpation aber jener Reizpunkte führte nicht zur Lähmung des betroffenen Muskels. Die Exstirpation der ganzen erregbaren Zone beim Affen (Goltz) hatte zwar eine gewisse Vernachlässigung der betroffenen Extremitäten bei den gewöhnlichen Verrichtungen zur Folge, aber keine dauernde Lähmung. Die Entfernung einer ganzen Hemisphäre beim Hunde hatte so wenig Lähmung der gekreuzten Pfoten zur Folge, dass der Hund noch die Pfote auf Verlangen gab und sie als Hand beim Scharren benutzte, wie die normale (Goltz), und doch war der ganze Pyramidenstrang vollkommen degenerirt, enthielt keine einzige normale Faser (Langley und Grünbaum[27]). Kurz, das Thierexperiment lieferte nichts der Grosshirnlähmung des Menschen Analoges, als jene Bewegungsstörungen bei Hunden und Affen nach Exstirpationen der motorischen Zone, welche wir zuerst bei den Eulen und Falken auftreten sahen. Es blieb zweifelhaft, wie viel sensorische und wie viel motorische Schädigung bei diesen flüchtigen Störungen vorliegt; sie wurden als Reiz- oder Hemmungswirkungen gedeutet. Bevor wir für

den Menschen in der Muskellähmung ein neues Ausfallssymptom anerkennen können, muss die Möglichkeit erwogen werden, ob diese Lähmungen nicht protrahirte Hemmungswirkungen sein können.

In den Fällen der menschlichen Pathologie handelt es sich nicht um einen einfachen Verlust der Grosshirnsubstanz, wie bei dem reinen physiologischen Experiment, sondern um krankhafte Veränderungen derselben. Es liegt auf der Hand, dass deshalb die Ausfallserscheinungen überwuchert sind von den chronischen Reizzuständen, für welche es auch der klinischen Beobachtung nicht an Symptomen fehlt. Wollen wir das Thierexperiment der Pathologie nähern, so müssen wir der Hitzig'schen acuten Reizung nicht die Exstirpation gegenüberstellen, sondern chronische krankhafte Processe zu erregen suchen. Vielleicht gelingt es auf diesem Wege, bei dem Thier das Analogon zur menschlichen Hemiplegie zu erzeugen. Ferner dürfte der Localisationsfrage, soweit sie pathologisches Interesse bietet, durch solche Versuche gedient sein, welche nicht darauf ausgehen, physiologische umschriebene Centren, Depots für Erinnerungsbilder u. s. w. zu finden, sondern die topische Diagnostik der Grosshirnerkrankungen zu fördern.

ANHANG.

Ueber experimentelle Entzündungsherde bei Hunden und Tauben.

In Gemeinschaft mit Herrn Dr. Kümmel habe ich im vergangenen Jahre begonnen, experimentell Gehirnentzündungen zu erzeugen. Als unsere Untersuchung schon im Gange war, hat Herr v. Malinowsky[2]) im Laboratorium des Herrn Prof. Goltz eine ähnliche Versuchsreihe angestellt, über welche eine vorläufige Mittheilung vorliegt. Es ist v. Malinowsky gelungen, durch Injection von pyogenen Mikroorganismen Gehirnabscesse zu erzeugen. Er hat eine ganze Reihe von Bacterien verwandt. Nur in einem Theil der Versuche bildeten sich Abscesse. Es ist aus der Mittheilung nicht ersichtlich, durch welche der Mikroorganismen und unter welchen Versuchsbedingungen die Eiterung eintrat. In dem näher berichteten Versuch machte der Abscess, welcher in der motorischen Region sass, Lähmungserscheinungen. Die Exstirpation des betreffenden Hirntheils liess dieselben wieder verschwinden.

Unsere Versuche, soweit sie hier in Betracht kommen, sind sämmtlich mit einem Mikroorganismus angestellt, welchen Dr. Kümmel aus dem Herzblut eines auf der med. Klinik an Noma der Wange verstorbenen jungen Mannes gezüchtet hat.

Es ist das ein Diplobacillus, welcher auf den gebräuchlichen Nährböden wächst, auch anaërob zu züchten ist, dabei mässig reichlich Gas entwickelt, für alle bisher untersuchten Thiere (Mäuse, Meerschwein, Kaninchen, Hund, Taube) in frischen Culturen in hohem Grade virulent ist und sich durch schlechte Färbbarkeit auszeichnet:

Wir gingen bei diesen Versuchen vorerst darauf aus, zu sehen, ob

1. Entzündungsherde im Grosshirn complete Lähmungen der gekreuzten Körperhälfte hervorrufen können;
2. ob die topographische Lage des Erkrankungsherdes typische Unterschiede in den Erscheinungen macht.

1. Die Trepankrone wird über dem lateralen Ende des rechten Sulcus cruciatus aufgesetzt.

Versuch 1. Braunschwarzer Dorfhund, 1 ccm mit dem Bacillus inficirten Agars wird mit der Pravaz'schen Spritze durch die Dura und Hirnrinde in die weisse Substanz injicirt. 16. December 1890. Aether-Morphiumnarkose. Als der Hund aus der Narkose erwacht ist, zeigt er keinerlei Störungen. Am folgenden Tage lässt die linke vordere Extremität eine starke Herabsetzung der Sensibilität erkennen. Dieselbe wird oft mit dem Rücken aufgesetzt, knickt leicht ein, lässt sich weit abduciren, ohne dass die Stellung bald corrigirt wird. Keine deutliche Sehstörung.

18. December. Links deutliche Lähmungserscheinungen. Der Hund hinkt mit den linken Extremitäten; während er gestern noch vom Tisch springen konnte, ohne zu fallen, stürzt er dabei heute mit grosser Gewalt auf die linke Seite. Danach treten isolirte Zuckungen im linken Hinterbein ein; Kaubewegungen und Schaum vor dem Maul. Die Krämpfe hören wieder auf, ohne sich verbreitet zu haben. Am Abend, ohne nachweisbare Veranlassung isolirte Krämpfe im linken Vorderbein. Fleisch nimmt der Hund nur von rechts her, beachtet auch Bedrohungen von der linken Seite nicht.

19. December. Fällt jetzt auch beim Gehen leicht auf die linke Seite und kann sich dann nur mühsam erheben — blind für die linke Gesichtshälfte, keine Krämpfe.

20. December. Todt. Autopsie: Dura und Pia normal. Abplattung und leichte gelbliche Verfärbung der Windungen um den Sulcus cruciatus. Rechts unter denselben in der weissen Substanz eine grosskirschgrosse Höhle mit dünnflüssigem Eiter gefüllt. Aus dem Eiter wächst der Nomabacillus in Reincultur. Das Herzblut ist steril.

Versuch 2 21. December 1890. Dogge, 2 ccm steriles Agar in gleicher Weise injicirt ohne jede Erscheinungen.

20. Januar 1891. Durch die Narbe werden 2 ccm inficirten Agars injicirt. Gleich nach der Operation bis zum anderen Morgen vollkommen symptomenfrei. Liegt in normaler Weise nach rechts eingerollt im Stall, angerufen will sich das Thier erheben, stürzt auf die linke Seite. Die linke Körperhälfte ist nahezu vollständig gelähmt. Rumpf nach rechts eingebogen. Nur mit Unterstützung kann das Thier stehen und in engen

Kreisen rechts herum gehen, wobei die linken Extremitäten stets ausgleiten, zusammenknicken, sehr oft mit dem Rücken aufgesetzt werden. Die linke Oberlippe hängt weit herab, die Nase ist stark nach rechts verzogen. Die Augenaxen sind nach rechts gerichtet, die Pupillen gleich, reagiren normal. Das Thier sieht nur von rechts her, versucht von dort Fleisch zu nehmen, wird aber durch Krämpfe daran verhindert.

Die ganze Musculatur der gelähmten Seite wird von anhaltenden klonischen Krämpfen bald gleichzeitig, bald abwechselnd durchtobt. Unbetheiligt bleiben Zunge und Augenmuskeln. Die rechte Körperhälfte nimmt niemals an den Krämpfen Theil. Das Thier ist bei Bewusstsein und giebt sich die grösste Mühe, auf Anruf aufzustehen und zu gehen. Bis zum Tode Abends 9½ Uhr hält dieser Zustand an.

Section: Dura und Pia normal. Die motorische Zone zeigt breite, abgeflachte Windungen von normaler Farbe. Consistenz weicher. Der Frontalschnitt, parallel und etwas hinter dem Sulcus cruciatus geführt, halbirt einen nussgrossen, blaurothen, weichen Herd; um denselben dicht versprengte Blutpunkte in der weissen Hirnmasse. Seitenventrikel, grosse Ganglien u. s. w. nichts Besonderes.

Aus dem Erweichungsherd wächst der Nomabacillus in Reincultur. Herzblut bleibt steril.

2. Trepanation über der Mitte der Grosshirnhemisphäre links am vorderen Rande der Augenregion (Munk's Schema).

Versuch 3. Bei einem kleinen fuchsartigen Hund. Eine Capillare von Glas, mit Nomabacillen gefüllt wird durch Dura und Rinde in die weisse Substanz geschoben. Am 27. Februar 1881, gleich nach dem Erwachen aus der Narkose, keinerlei Störungen.

28. Februar. Der Hund ist traurig, will nicht ordentlich fressen, zeigt aber keinerlei Localerscheinungen.

1.—3. März. Das Thier ist wieder vollkommen munter, zeigt keinerlei Störungen, tanzt auf den Hinterbeinen u. s. w.

In der Nacht vom 2.—5. März wälzt er sich viel umher, ist krank, kann nicht recht auf den Beinen stehen. Keine Lähmung, keine Krämpfe. Getödtet.

Section: Dura und Pia normal; die linke Hemisphäre des Grosshirns erscheint im Ganzen grösser als die rechte, die Windungen um die Einstichstelle herum abgeplattet. Farbe und Consistenz der Rinde unverändert. Ein Frontalschnitt durch den Einstichkanal halbirt eine etwa wallnussgrosse Höhle in der weissen Substanz, gefüllt mit einer hämorrhagischen Flüssigkeit; dieselbe enthält rothe unveränderte Blutkörperchen, Schatten von solchen, grosse Körnchenkugeln, Myelinkugeln verschiedenster Grösse, freie Blutfarbstoffnadeln. Die Wandung der Höhle bildet eine braunrothe festere Schicht, welche sich scharf gegen die weisse Markmasse absetzt. — Die Ventrikel der grossen Ganglien und die übrigen Theile des Gehirns bieten normale Verhältnisse.

Aus dem Herd gehen Nomabacillen allein an. Herzblut steril.

3. Trepankrone über dem Hinterhauptslappen aufgesetzt, entsprechend der Munk'schen Stelle A.

Versuch 1. Grosser grauer Schäferhund. 15. Februar 1891. 1 ccm inficirten Agars in den linken Hinterhauptslappen injicirt. Aus der Narkose erwacht, zeigt der Hund keinerlei Störungen.

16. Februar 1891. Das Thier ist sehr munter. Keine motorischen Störungen, dagegen blind für die rechte Gesichtsfeldhälfte. Frisst nur von links her vorgehaltene und zugeworfene Fleischstücke. Bedrohungen nur vom links her beachtet. Pupillarspiel normal. Augenhintergrund ebenfalls.

17. Februar 1891. Verhalten ganz unverändert.

18. Februar 1891. Der Hund ist sehr unruhig, geht schwankend umher, ohne Lähmungserscheinungen, oder liegt auf dem Boden und kratzt unaufhörlich mit allen vier Extremitäten, bringt sich grosse Scheuerdefecte bei. Blind nur für das rechte Gesichtsfeld, Pupillen, Augenhintergrund normal. Mit nur kurzen Unterbrechungen heult und bellt der Hund, macht den Eindruck, als delirire er. Die Wunde wird geöffnet und 2 tiefe Einschnitte in das Gehirn gemacht; weder Eiter noch Serum kommt zu Tage. Der Zustand bleibt unverändert. Am Abend durch Eröffnen der Carotiden getödtet.

Section: Im Hinterhauptslappen links ein kirschgrosser braunrother Erweichungsherd, in der Mitte desselben steckt ein Blutgerinnsel, welches in den Ventrikel hineinragt und denselben ganz ausfüllt. Das Ependym des Ventrikels ist trüb, spiegelt nicht, es lassen sich feine Fibrinschleier abziehen. In den rechten Ventrikel geht durch das Foramen Monroi ein Fortsatz des Blutgerinnsel hinein. Der Ventrikel ist zum grossen Theil durch braunrothe Fibringerinnsel verklebt. Dura und Pia normal, ebenso auch die übrigen Ventrikel. Aus dem Serum des rechten Ventrikels wachsen nur Nomabacillen. Blut steril.

In diesem Versuch hatte die entzündliche Erweichung im Gebiet des Hinterhauptlappens Blindheit für den gekreuzten Sehraum als einzige Störung zur Folge. Die Erscheinungen, welche vom 3. Tage ab beobachtet wurden, sind auf die Betheiligung des Ependyms der Seitenventrikel an dem entzündlichen Process zu beziehen. Das Blutgerinnsel stammte wohl von dem letzten Eingriff vom 18. Febr. her. Die 3 weiteren Versuche verliefen ganz ähnlich; in den ersten Tagen nichts als Sehstörung auf dem gekreuzten Gesichtsfeld, später plötzlich unter zunehmender allgemeiner Hinfälligkeit delirienartige Zustände, oft eine ungemeine Hyperästhesie für alle sensiblen Erregungen. Bei der Section neben dem Herd in der Gehirnsubstanz seröse oder eitrige, stets stark fibrinhaltige Flüssigkeit in den Ventrikeln, mehr oder weniger bedeutende Erweiterung derselben, die sich in einem Falle auf sämmtliche Ventrikel und den ganzen Centralkanal des Rückenmarks erstreckte. Das Ependym stets stark entzündet, dabei Dura und Pia unverändert.

In einem Falle kam das Bild dieses acuten entzündlichen Hydrocephalus internus allein zur Entwicklung, ohne dass sich um den Stichkanal ein Erweichungsherd entwickelt hätte.

Grosse neufundländer Hündin. 21. December 1890. Injection von Agar, welches mit Staphylococcus albus inficirt war, in die motorische Zone der rechten Grosshirnhemisphäre. Die Wunde verheilt, keine Störungen.

21. Januar 1891. Trepanation über der linken sogenannten Sehsphäre. Starke venöse Blutung; als dieselbe steht, Injection von Agar mit Nomabacillen. Nach dem Erwachen aus der Narkose ist das Thier etwas hinfällig infolge der starken Blutung, zeigt aber keine nervösen Störungen.

22. Januar. Auf Anruf richtet sich das Thier mit Mühe auf, geht einige Schritte, fällt dann bald wieder um auf die linke Seite. Keine Störungen des Gesichts nachzuweisen, keine motorische Lähmung. Sieht in beiden Gesichtshälften gleich gut, hört sehr fein. Frisst mit sichtlichem Appetit, fängt Fleischstücke ganz geschickt auf.

Bis zum 27. Januar Zustand unverändert. Am linken Auge heute Conjunctivitis purulenta, welche unter Waschungen bis zum 3. Februar vollkommen wieder verschwindet. Das psychische Verhalten des Thieres beginnt jetzt sich zu ändern. Der Mensch wird angeknurrt, sobald er sich dem Thiere nähert, und misstrauisch mit den Augen verfolgt. Keine Sehstörung nachzuweisen. Besonders des Nachts bellt und schreit der sehr wohlerzogene Hund unausgesetzt.

4. Februar. Keine motorische oder sensible Lähmung nachzuweisen, keine Sehstörung. Beim Fressen und Saufen ist der Hund sehr ungeschickt. Geht und steht schwankend, aber ohne Unterschied im Gebrauch der beiden Körperhälften. Keine Krämpfe, psychisches Verhalten unverändert.

4. Februar Tod. Autopsie (Dr. Kümmel): Dura am Schädel fast völlig adhärent. Linke hintere Hälfte der Grosshirnhemisphäre leicht braungelb verfärbt, Windungen wenig abgeplattet, Pia unverändert. Der linke Seitenventrikel sehr stark erweitert, entleert eine grosse Menge stark trüber, braunrother Flüssigkeit, ohne üblen Geruch, dünnflüssiger Consistenz. Dieselbe enthält zahlreiche intacte rothe Blutkörperchen, Schatten solcher, reichlich weisse Blutkörper, zum Theil stark mit Fetttröpfchen beladen, freie Fetttropfen und Myelinkugeln und gerinnt bald. Die Wandungen des Ventrikels sind auffallend derb gegenüber der abnorm weichen Beschaffenheit des übrigen Grosshirns. Die Oberfläche ist unregelmässig granulär, von dunkelrother Farbe. Reichliche gelbe, feste, fibrinöse Massen haften der Oberfläche an und verschliessen das Vorderhorn und den Eingang in das Foramen Monroi. Das Relief des Ventrikelbodens ist nur theilweise zu erkennen, fast vollständig ausgeglichen. Rechte Hemisphäre von normaler Gestalt, Farbe und Consistenz; nur mit Mühe ist der Stichkanal der ersten Impfung als ein schmaler braunrother Strich in der weissen Substanz unter der motorischen Zone aufzufinden. Der Ventrikel ist nur wenig erweitert, enthält eine klare, aber blutig gefärbte Flüssigkeit. Die Wandungen sind spiegelglatt, zeigen nur einzelne punktförmige Hämorrhagien. Das Relief ist wohl erhalten. Die übrigen Hirntheile bieten makroskopisch normale Verhältnisse.

In der Rinde des Hinterhauptlappens rechts ist der Stichkanal als

ein schmaler Strich blutig rother, etwas weicherer Substanz bis in den erweiterten Ventrikel zu verfolgen.

Das Herzblut erwies sich steril.

In diesem Falle fehlte eine grössere entzündliche Erweichung des Hinterhauptlappens und dem entsprechend zeigte der Hund keine Sehstörung, sondern rein das Bild des entzündlichen Hydrocephalus internus. Obwohl wesentlich nur der rechte Seitenventrikel erkrankt war, liess doch die Beobachtung keine Beschränkung der Symptome auf eine Seite erkennen. Nur eins fiel in dieser Beziehung auf. Alle Hunde mit solchem vorwiegend einseitigen Hydrocephalus waren trotz der starken psychischen Störung, welche an ein heftiges Delirium denken liess, bis zu ihrem Tode durch Anrufen zu erwecken und versuchten dann schwanzwedelnd dem Menschen zu folgen. Sich selbst überlassen, verfielen sie aber sofort wieder in den geschilderten Zustand.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor:

1. Ein entzündlicher Herd in der motorischen Region des Grosshirns kann complete Lähmung der gekreuzten Körperhälfte beim Hund hervorrufen neben clonischen Krämpfen in derselben und ohne Störung des Bewusstseins. Dieselbe kann verbunden sein mit einer Sehstörung für die gekreuzte Hälfte des Gesichtsfeldes; während die Exstirpation dieses Gehirntheils weder Lähmung, noch Blindheit zur Folge hat. Die Exstirpation des Gehirntheils mit einem solchen entzündlichen Herd kann die Lähmung wieder zum Verschwinden bringen (v. Malinowsky).

2. Ein gleicher entzündlicher Herd in der interamediären Region des Grosshirns kann sich entwickeln und das Thier tödten, ohne dass Lähmung oder Sehstörung zur Beobachtung kommen.

3. Ein gleicher entzündlicher Herd, welcher sich in dem Hinterhauptslappen eines Hundes entwickelt, macht gekreuzte Blindheit ohne motorische Störungen.

4. Eine intensive entzündliche Erkrankung eines Seitenventrikels braucht gar keine nervösen Localerscheinungen zu machen.

In der Pathologie des Hundegrosshirns tritt also eine „Localisation“ in ganz analoger Weise hervor, wie beim Menschen. Die vorübergehenden Störungen bei den Exstirpationsversuchen wiesen auf diese Analogie schon hin. Es steht zu erwarten, dass die Grosshirnchirurgie bald auch für den Menschen die Ausfallserschei-

nungen nach dem einfachen Verlust an Grosshirn in analoger Weise beschränken wird, wie dies die Experimente am Hunde und Affen von Goltz erwarten lassen.

Die Grosshirnlähmung stellt sich somit dar als eine Hemmungswirkung auf die motorischen Centren des Rückenmarks. Die Bahn dieses hemmenden Einflusses dürfte der Pyramidenstrang sein.

Diese Auffassung wird gestützt durch die Beobachtung an einer Taube mit einem Gehirnabscess, welche das Gegenstück zu den oben mitgetheilten Beobachtungen am Hunde darstellt.

Die Impfung des Taubengrosshirns mit dem Nomabacillus führte in der Mehrzahl der Fälle zu einer acuten diffusen Entzündung dieses Organs, welche in 12—24 mit dem Tode unter krampfartigen Bewegungen in den Flügeln, Füssen, dem Kopfe endete. Gleich nach der Impfung erscheint das Thier ganz unverändert, plötzlich treten jene Krämpfe ganz allgemein ein und führen in wenigen Minuten bis 1 Stunde zum Tode. Das Gehirn findet sich bei der Autopsie stark hyperämisch, blauroth, auch die weisse Substanz, die Ventrikel mit Fibrinmassen verklebt, an einigen Stellen gelbe, käsige Massen (Eiter). Aus dem Gehirn wächst der Nomabacillus rein wieder; das Herzblut kann steril sein; in einigen Fällen wuchs auch der Nomabacillus aus ihm.

Nur in einem unter etwa 12 Versuchen gelang es, einen beschränkten Entzündungsherd zu erhalten.

Diese Taube war am 7. März mit einer Capillare voll Staphylococcus aureus aus einem Carbunkel in die rechte Hemisphäre geimpft worden. Bis zum 8. März zeigten sich keinerlei Erscheinungen. An diesem Tage wurde in die linke Hemisphäre oberhalb der Ausstrahlung des Pedunculus cerebri eine Capillare mit Nomabacillen hineingeschoben. Bis zum 25. März blieb das Thier normal. An jenem Tage lässt sich Blindheit des rechten Auges und Abstumpfung der Sensibilität auf der rechten Körperhälfte feststellen (auf Anblasen reagirt nur die linke Seite). — Dagegen geht, fliegt, frisst die Taube normal. — Pupillenreaction beiderseits gleich und normal. Dieser Zustand bleibt unverändert bis Anfang April, jetzt frisst die Taube nicht mehr ordentlich, magert ab, obwohl sie gefüttert wird. Blindheit und Anästhesie rechts bestehen unverändert fort. Motilität ungestört. 2. April wird das sehende Auge enucleirt; jetzt liess sich deutlich wieder rechts Sehvermögen nachweisen. Das Thier magert zusehends ab, zeigt aber bis zum 12. April keinerlei Bewegungsstörungen. An diesem Tage kann die Taube vor Schwäche nicht mehr aufstehen, wird getödtet.

Die Section ergiebt:

Die linke Grosshirnhemisphäre ist im Wesentlichen ersetzt durch einen grossen gelblichen, sehr harten Körper, welcher auf dem Schnitt deutliche Schichtung erkennen lässt. Die Rinde des Grosshirns ist zum

ein schmaler Strich blutig rother, etwas weicherer Substanz bis in den erweiterten Ventrikel zu verfolgen.

Das Herzblut erwies sich steril.

In diesem Falle fehlte eine grössere entzündliche Erweichung des Hinterhauptlappens und dem entsprechend zeigte der Hund keine Sehstörung, sondern rein das Bild des entzündlichen Hydrocephalus internus. Obwohl wesentlich nur der rechte Seitenventrikel erkrankt war, liess doch die Beobachtung keine Beschränkung der Symptome auf eine Seite erkennen. Nur eins fiel in dieser Beziehung auf. Alle Hunde mit solchem vorwiegend einseitigen Hydrocephalus waren trotz der starken psychischen Störung, welche an ein heftiges Delirium denken liess, bis zu ihrem Tode durch Anrufen zu erwecken und versuchten dann schwanzwedelnd dem Menschen zu folgen. Sich selbst überlassen, verfielen sie aber sofort wieder in den geschilderten Zustand.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor:

1. Ein entzündlicher Herd in der motorischen Region des Grosshirns kann complete Lähmung der gekreuzten Körperhälfte beim Hund hervorrufen neben clonischen Krämpfen in derselben und ohne Störung des Bewusstseins. Dieselbe kann verbunden sein mit einer Sehstörung für die gekreuzte Hälfte des Gesichtsfeldes; während die Exstirpation dieses Gehirntheils weder Lähmung, noch Blindheit zur Folge hat. Die Exstirpation des Gehirntheils mit einem solchen entzündlichen Herd kann die Lähmung wieder zum Verschwinden bringen (v. Malinowsky).

2. Ein gleicher entzündlicher Herd in der interamediären Region des Grosshirns kann sich entwickeln und das Thier tödten, ohne dass Lähmung oder Sehstörung zur Beobachtung kommen.

3. Ein gleicher entzündlicher Herd, welcher sich in dem Hinterhauptslappen eines Hundes entwickelt, macht gekreuzte Blindheit ohne motorische Störungen.

4. Eine intensive entzündliche Erkrankung eines Seitenventrikels braucht gar keine nervösen Localerscheinungen zu machen.

In der Pathologie des Hundegrosshirns tritt also eine „Localisation“ in ganz analoger Weise hervor, wie beim Menschen. Die vorübergehenden Störungen bei den Exstirpationsversuchen wiesen auf diese Analogie schon hin. Es steht zu erwarten, dass die Grosshirnchirurgie bald auch für den Menschen die Ausfallserschei-

3. Marsh, Ch., Dinocerata a Monographie of an extinct order of gigantic mammals. Washington 1886.
4. Goltz, Fr. u. Freusberg, Ueber die Functionen des Lendenmarks des Hundes. Pflüger's Archiv. VIII. Bd. 1874.
5. Goltz, Fr., Ueber die Verrichtungen des Grosshirns. Gesammelte Abhandlungen. Bonn 1881 und Pflüger's Archiv. XXXIV. u. XLII. Bd. 1884 u. 1888.
6. Hitzig, E., Untersuchungen über das Gehirn. Berlin 1874.
7. Steiner, J., Die Functionen des centralen Nervensystems und ihre Phylogenese. II. Abth. d. Fische. Braunschweig 1888.
8. Eckhard, C., Beiträge zur Anatomie und Physiologie. X. Bd. Giessen 1883.
9. Goltz, Fr., Beiträge zur Lehre von den Functionen der Nervencentren des Frosches. Berlin 1869.
10. Schrader, M. E. G., Zur Physiologie des Froschgehirns. Pflüger's Archiv. XLI. Bd. 1887.
11. Tarchanoff, S. R., Zur Physiologie des Geschlechtsapparates des Frosches. Pflüger's Archiv. XL. Bd. 1887.
12. Albertoni, P., Ueber die Hemmungscentren der Kröte. Centralblatt für Physiologie. 1888.
13. Spallanzani, Versuche über die Erzeugung der Thiere und Pflanzen. Aus d. Französischen von Michaelis. 1786.
14. Vgl. Edinger, L., Untersuchungen über die vergleichende Anatomie des Gehirns I. Vorderhirn. Frankfurt 1888.
15. Schrader, M. E. G., Zur Physiologie des Vogelgehirns. Pflüger's Archiv. XLIV. Bd. 1888.
16. Munk, H., Ueber die Functionen der Grosshirnrinde. 2. Aufl. Berlin 1890.
17. Stefani, A., Il sistema nervoso centrale. Parte II[a]. Dell' encephalo umano. 1887.
18. Fasola, G., Effetti di scervellazioni parziali e totali negli uccelli in ordine visione. Rivista sperimentale di Freniatria etc. 1889. XV.
19. Bellonci, J., Ueber die centrale Endigung des N. opticus bei den Vertebraten. Zeitschr. f. wiss. Zool. XLVII. Bd. 1888.
20. Stilling, J., Untersuchungen über den Bau der optischen Centralorgane. I. Theil. Chiasma und Tractus opticus. Kassel 1882.
21. Perlia, Vorläufige Mittheilung über ein neues Opticuscentrum beim Huhn. Fortschr. d. Med. VII. Bd. 2. 1889.
22. v. Monakow, C., Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die optischen Centren und Bahnen. Archiv f. Psychiatr. XX. Bd. 1889.
23. Bechterew, W., Ueber den Verlauf der die Pupillen verengernden Nervenfasern im Gehirn. Pflüger's Archiv. XXXI. Bd. 1883.
24. Schulgin, M. A., Phylogenesis des Vogelgehirns. Inaug.-Diss. Jena 1885.
25. Darkschewitsch, L., Versuche über die Durchschneidung der hinteren Gehirncommissur beim Kaninchen. Pflüger's Archiv. XXXVIII. Bd. 1886.
26. Goltz, Fr., Der Hund ohne Grosshirn. Wandervers. südwestdeutsch. Neurologen und Irrenärzte zu Baden-Baden 25.—26. Mai 1889. Neurol. Centralbl. VIII. Bd. 1889.
27. Langley und Grünbaum, On the degeneration resulting from removing of the cerebral cortex and corpora striata in the dog. Journal of Physiology. 1891.
28. v. Malinowski, Ueber künstlich erzeugte Gehirnabscesse. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1891.

VI.

Zur Toxikologie des Kohlenoxyds.

Von

Dr. med. H. Dreser,
Privatdocent an der Universität Tübingen.

(Mit 2 Abbildungen.)

Unter allen Vergiftungen bietet diejenige durch Kohlenoxyd heutzutage bei Weitem am besten die Möglichkeit einer biologisch befriedigenden Erkenntniss.[1]) Sind wir doch im Stande, das Substrat der Kohlenoxydvergiftung, den Eiweisskörper Hämoglobin, auch noch ausserhalb des Organismus mit denselben toxikologischen Agentien reagiren zu lassen wie innerhalb der natürlichen Blutbahn; dieses Substrat bietet ferner durch seine charakteristische Farbe und die Aenderung des Tones derselben nach Einwirkung dieser Agentien („Gifte") eine geeignete Handhabe für eingehendere optische Messungen. Da ich in dem Laboratorium des Herrn Prof. Hüfner Gelegenheit fand, mit seinem neuesten Spektrophotometer[2]) zu arbeiten und diese Untersuchungsmethode zu erlernen, erschien es mir nützlich, einige für die Toxikologie des Kohlenoxyds wichtige Fragen mit Hülfe der Spektrophotometrie des Blutfarbstoffes in Angriff zu nehmen, und zwar zunächst die folgende:

I. Wie viel Procente von dem Blutfarbstoff eines Thieres (Kaninchen) sind bei dem Eintritt des Todes in die Kohlenoxydverbindung umgewandelt?

---

1) Es ist sogar Prof. Hüfner gelungen, den Vorgang der Kohlenoxydvergiftung, die Austreibung des O_2 aus dem O_2-Hb durch das CO, als einen speciellen der Guldberg-Waage'schen Theorie von der chemischen Massenwirkung unterliegenden Fall experimentell nachzuweisen. (Hüfner und Rich. Külz, Untersuchungen zur physikal. Chemie des Blutes. Journal f. prakt. Chemie. 1883. XXVIII. Bd. S. 256 und G. Hüfner, Ueber die Vertheilung des Blutfarbstoffs zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff. Ein Beitrag zur Lehre von der chemischen Massenwirkung. Journal f. prakt. Chemie. XXX. Bd. S. 68. 1884.)

2) Ueber ein neues Spektrophotometer von G. Hüfner, Zeitschr. f. physikal. Chemie. III. Bd. S. 562. 1889.

Die Aufgabe besteht darin, aus dem spektrophotometrischen Verh: einer Lösung des vergifteten Blutes das relative Verhältniss, in wel(das noch unverändert gebliebene Oxyhämoglobin (O_2-Hb) mit dem d das Gift entstandenen Kohlenoxydhämoglobin (CO-Hb) gemischt ist, zustellen.

Das reine Oxyhämoglobin besitzt in seinen Lösungen für das I der einzelnen Spektralregionen ein verschieden starkes Absorption: mögen; das Verhältniss der Lichtabsorptionen an zwei Spektralregi ist für das Oxyhämoglobin der betreffenden Thierart constant und s charakteristisch; einen von dem des Oxyhämoglobins verschiedenen, ebenfalls constanten und charakteristischen Werth besitzt das Absorpt verhältniss der Kohlenoxydhämoglobinverbindung derselben Thierart der Untersuchung an denselben zwei Spektralregionen.

Die beiden folgenden Figuren sollen eine bildliche Darstellung g von dem procentischen Verhältniss der durchgelassenen und der al birten Lichtmengen für dieselbe Blutfarbstofflösung, einmal, wenn si Form von Oxyhämoglobin, das andere Mal, wenn sie in Form des Kol oxydhämoglobins untersucht wird. Die Messung geschieht am zw mässigsten nach dem Vorgange Hüfner's an denjenigen zwei Spek regionen, wo die Differenz im Lichtabsorptionsvermögen der Blut stofflösungen am grössten ist. Die Spektralregionen werden in

Fig. 1.
Oxyhämoglobin.

S S¹

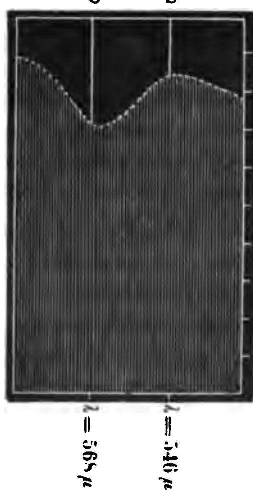
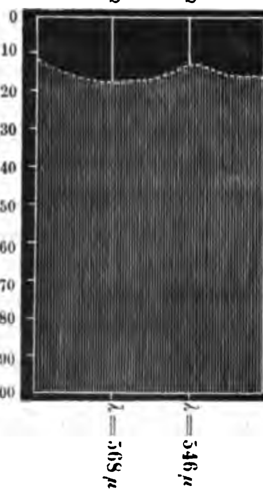


Fig. 2.
Kohlenoxydhämoglobin.

S S¹



Hüfner'schen Spektrophotometer mittelst Ocularspaltes aus dem Spek gewissermaassen ausgeschnitten; die erste Spektralregion S entspricht grössten Helligkeit zwischen den beiden Absorptionsbändern des Oxyhäm(bins, die Spaltbreite umfasst Licht von der Wellenlänge $\lambda = 568-55$ die zweite Spektralregion S' entspricht der stärksten Absorption im zw(Absorptionsband des Oxyhämoglobins; hier umfasst die Spaltbreite gr

Licht von der Wellenlänge $\lambda = 546-535\,\mu$. In den Figuren 1 u. 2 stellt die Höhe der schraffirten Zone den absorbirten Antheil der in die Farbstofflösung eingetretenen Lichtmenge dar, die nicht schraffirte Zone stellt dagegen die durchgegangenen Lichtmengen dar, welche nur für die beiden wichtigsten Spektralgegenden $\lambda = 568\,\mu$ und $\lambda = 546\,\mu$ gemessen wurden. Man sieht, dass der Abfall von S^1 nach S beim Oxyhämoglobin steil, bei der Kohlenoxydverbindung nur flach und allmählich erfolgt. Beide Figuren repräsentiren den Anfangs- und Endzustand der Kohlenoxydeinwirkung auf den Blutfarbstoff; je nach der mehr oder weniger vollkommenen Sättigung des Blutes mit Kohlenoxyd wird daher die Verbindungslinie zwischen den beiden Absorptionsgrössen einen flachen oder steileren, innerhalb der beiden Grenzzustände schwankenden Verlauf haben. — Bei der Ueberführung in Kohlenoxydhämoglobin wird das gelbe Licht viel stärker ausgelöscht, wie bei der Sauerstoffverbindung; dies ist auch der eigentliche Grund, weshalb eine CO-Hb-Lösung einen mehr rosen- oder purpurrothen, bläulichen Ton hat, gegenüber der mehr scharlach- oder gelbroth erscheinen O_2-Hb-Lösung. — Es ist seit Bunsen und Roscoe allgemein gebräuchlich geworden, das Lichtabsorptionsvermögen von Farbstofflösungen durch den „Extinctionscoëfficienten" in unter sich vergleichbaren Zahlenwerthen auszudrücken. „Der Extinctionscoëfficient ε ist der reciproke Werth derjenigen Schichtendicke (m) einer Farbstofflösung, welche durchstrahlt werden muss, damit die ursprüngliche Lichtintensität J auf $\frac{J}{10}$ abgeschwächt wird", es ist $\varepsilon = \frac{1}{m}$.

Man hat indessen nicht nöthig, die Schichtendicke m direct aufzusuchen und zu messen, sondern der Werth ε lässt sich einfacher durch Rechnung ermitteln; es ist nämlich der negative Logarithmus der nach Durchstrahlung der Flüssigkeitsschicht 1 übrigbleibenden Lichtstärke gleich dem Extinctionscoëfficienten ε der betreffenden Flüssigkeit.

Bei dem neuesten Hüfner'schen Spektrophotometer wird die Intensität der restirenden Lichtmenge aus dem Drehungswinkel bestimmt, um welchen man ein analysirendes Nicol'sches Prisma drehen muss, damit geradlinig polarisirtes Licht von der Intensität 1 auf die gleiche Intensität abgeschwächt wird, wie nicht polarisirtes Licht, welches die Flüssigkeitsschicht von 1 cm einer Farbstofflösung passirt hat. Ist die Schwingungsamplitude des eintretenden polarisirten Lichts = c, so ist die Amplitude des aus dem um den Winkel φ gedrehten, analysirenden Nicol austretenden Lichtstrahls = $c.\cos\varphi$; die Lichtintensitäten sind aber beim geradlinig polarisirten Licht stets dem Quadrat der Amplitude proportional, folglich ist $\frac{J}{J^1} = \frac{c^2}{c^2.\cos^2\varphi}$ oder $J^1 = J.\cos^2\varphi$; da wir J als Einheit annehmen, ergiebt sich der Extinctionscoëfficient ε bei Benutzung des Hüfner'schen Spektrophotometers

$$\varepsilon = -\lg J^1 = -\lg\cos^2\varphi = -2\lg\cos\varphi.$$

Die spektrophotometrische Untersuchung giebt bei der Untersuchung einer so veränderlichen Verbindung, wie der Blutfarbstoff, ein rasches und bequemes Hülfsmittel an die Hand zur Erkennung seiner Reinheit; man

hat nur zu prüfen, ob das Verhältniss der Extinctionscoëfficienten ε^1 und ε für die beiden oben erwähnten Spektralregionen S^1 ($\lambda = 546\ \mu$) und S ($\lambda = 568\ \mu$) das für den normalen unveränderten Blutfarbstoff charakteristische ist. Für reines Oxyhämoglobin ist dieses Verhältniss

$$\frac{\varepsilon^1_0}{\varepsilon_0} = \sigma_0 = 1{,}577.$$

Wie man zu dieser Zahl gelangt, soll kurz folgendes Beispiel zeigen: Als Mittelwerth habe man aus je 10 Einstellungen bei der Untersuchung einer O_2-Hb-Lösung in der Spektralregion S den Drehungswinkel $\varphi = 57{,}46^0$ für den analysirenden Nicol erhalten und bei S^1 den Winkel $\varphi^1 = 67{,}91^0$, die Extinctionscoëfficienten $\varepsilon_0 = -2 \lg \cos \varphi$ und $\varepsilon^1_0 = -2 \lg \cos \varphi^1$ berechnen sich daher folgendermaassen:

$\lg \cos 57{,}46^0 = 0{,}73069 - 1$	$\lg \cos 67{,}91^0 = 0{,}57526 - 1$
$2 \lg \cos 57{,}46^0 = 0{,}46138 - 1$	$2 \lg \cos 67{,}91^0 = 0{,}15052 - 1$
$-2 \lg \cos 57{,}46^0 = 0{,}53862 = \varepsilon_0$	$-2 \lg \cos 67{,}91^0 = 0{,}84948 = \varepsilon^1_0$

Das Verhältniss σ_0 der beiden Extinctionscoëffficienten ist

$$\frac{\varepsilon^1_0}{\varepsilon_0} = \frac{0{,}84948}{0{,}53862} = 1{,}577$$

für das Oxyhämoglobin.

Um für das Kohlenoxydhämoglobin (CO-Hb) das entsprechende Verhältniss σ_c zu bekommen, wurde dieselbe Blutlösung durch mehrfaches intensives Schütteln mit eingeleitetem Kohlenoxydgas bei gewöhnlicher Temperatur in CO-Hb umgewandelt und wiederum aus je 10 Einstellungen mit Hülfe der Winkel φ und φ^1 das Verhältniss der Extinctionscoëfficienten $\frac{\varepsilon^1_c}{\varepsilon_c} = \sigma_c$ für dieselben Spektralregionen wie beim O_2-Hb ermittelt. In Form von CO-Hb wurden für dieselbe Blutfarbstofflösung gefunden

$$\frac{\varepsilon^1_c}{\varepsilon_c} = \frac{0{,}86152}{0{,}76090} = 1{,}132 = \sigma_c.$$

Man wird daher bei einem Thier, welches mit Kohlenoxyd vergiftet ist, je nach dem Grade der Sättigung des Blutes mit CO bei der spektrophotometrischen Untersuchung einen Werth von σ finden, der sich nur innerhalb der Grenzen 1,577 und 1,132 bewegen kann. Wie berechnet man aus dem Werthe σ, den man bei Untersuchung einer Blutprobe eines mit Kohlenoxyd vergifteten Thieres gefunden hat, das procentische Verhältniss, in welchem O_2-Hb und CO-Hb nebeneinander existiren?

Es reicht nicht aus, blos σ_0 und σ_c zu kennen, sondern man muss auch wissen, wie stark sich die beiden Proportionen σ_0 und σ_c neben einander geltend machen. In unserem obigen Beispiel ergiebt sich das Verhältniss $\frac{\varepsilon_c}{\varepsilon_0}$, das wir mit m bezeichnen wollen, gleich $\frac{0{,}76090}{0{,}53862}$ oder m = 1,41.

Zur Feststellung dieser als Constanten bei der Berechnung fungirenden Werthe m, σ_c und σ_0 wurden am Blute mehrerer Kaninchen mehrfache Versuche ausgeführt.

m	σ_c
1,397	1,142
1,41	1,138
1,42	1,142
1,387	1,141
1,403	1,134
1,43	1,132
1,43	1,129
1,42	1,131
1,419	1,132
Mittel = 1,41	Mittel = 1,135

Eine von Herrn Prof. Hüfner ebenfalls für σ_c ausgeführte Versuchsreihe ergab als Mittelwerth 1,134.

Das Verhältniss σ_0 fand ich für das Kaninchenblut identisch mit dem von Prof. Hüfner für Rinderblut ermittelten = 1,577.

Mit Hülfe dieser Constanten lässt sich in einer Blutprobe, die nur O_2-Hb und CO-Hb enthält, aus dem beobachteten Werthe σ das procentische Verhältniss beider berechnen.

Nennen wir die Anzahl der unter 100 Blutfarbstoffmolekülen in Form von O_2-Hb vorhandenen x, dann sind 100—x Moleküle CO-Hb vorhanden. Wir wählen von den vier bei der Untersuchung zur Wirkung gelangenden Extinctionscoëfficienten ε_0, ε_0^1, ε_c und ε_c^1 den ersten (ε_0) als den kleinsten als Einheit, dann ist $\varepsilon_0^1 = 1{,}577 \,.\, \varepsilon_0$; $\varepsilon_c = 1{,}41 \,.\, \varepsilon_0$ und $\varepsilon_c^1 = 1{,}135 \,.\, \varepsilon_c = 1{,}41 \,.\, 1{,}135\, \varepsilon_0$.

In einem Gemisch von O_2-Hb und CO-Hb setzen sich der bei S ($\lambda = 568\ \mu$) beobachtete Extinctionscoëfficient E und bei S^1 ($\lambda = 546\ \mu$) E^1 zusammen:

$$E = x \,.\, \varepsilon + (100-x)\ 1{,}41 \,.\, \varepsilon$$

$$E^1 = 1{,}577\ x \,.\, \varepsilon + (100-x)\ 1{,}41 \,.\, 1{,}135 \,.\, \varepsilon$$

$$\text{Nun ist } \sigma = \frac{E^1}{E} = \frac{1{,}577\ x \,.\, \varepsilon + (100-x) \,.\, 1{,}41 \,.\, 1{,}135 \,.\, \varepsilon}{x \,.\, \varepsilon + (100-x)\ 1{,}41 \,.\, \varepsilon}$$

$$\sigma x + 141\ \sigma - 1{,}41\ \sigma\, x = 1{,}577\ x + 141 \,.\, 1{,}135 - 1{,}41 \,.\, 135\ x$$

$$141\ (\sigma - 1{,}135) = (0{,}41\ \sigma - 0{,}023)\ x.$$

Der Procentgehalt des noch unverändert gebliebenen Oxyhämoglobins x ist daher eine Function von σ nach der Gleichung

$$x = \frac{141\,(\sigma - 1{,}135)}{0{,}41\ \sigma - 0{,}023};$$

der Procentgehalt an Kohlenoxydhämoglobin beträgt 100—x.

Die Schwankungen, welchen x infolge des bei der Drehung und Einstellung des analysirenden Nicols nöthigen subjectiven Urtheils ausgesetzt ist, betragen circa 1,5—2 Proc.; doch lässt sich durch Anstellung mehrerer Beobachtungsreihen der Fehler mindestens auf die Hälfte verkleinern, zumal wenn man bereits einige Uebung im Gebrauche des Spektrophotometers besitzt.

Meine Versuchsthiere waren sämmtlich Kaninchen.

In der ersten Versuchsreihe wurde bei den auf einem Brett fixirten,

durch eine Trachealcanüle athmenden Thieren die Inspirations- und Exspirationsluft mit Hülfe Müller'scher Wasserventile getrennt, und zwar war die metallene Trachealcanüle noch besonders nach Art der Kronecker'schen Doppelwegcanüle durch eine Längsscheidewand halbirt. Das Kohlenoxydgas wurde unter dem Flüssigkeitsspiegel des Inspirationsventils aus einem Gasometer in den Inspirationsweg eintreten gelassen.

Der erste Versuch an einem nicht narkotisirten Kaninchen ergab für eine beim Eintritt des ersten Krampfanfalls aus der Carotis mittelst Pravaz'scher Spritze entnommene Blutprobe bei der spektrophotometrischen Untersuchung das Verhältniss der Extinctionscoëfficienten $\sigma = 1{,}350$, woraus sich der Procentgehalt dieser Blutprobe an O_2-Hb, der Grösse x, mit Hülfe obiger Formel berechnet zu 57,1 Proc.

Es empfiehlt sich zur Vermeidung von Trübungen die entnommenen Blutproben nach dem Vorschlag von Prof. Hüfner mit ausgekochter Sodalösung von 0,1 Proc. (auf wasserfreies CO_3Na_2 berechnet) zu verdünnen. Beim Kaninchenblut ist das geeignetste Verhältniss 1 Blut auf ca. 100 Sodalösung. Filtrationen sind am besten zu vermeiden, denn auch bei klaren, versuchsweise filtrirten Lösungen findet man öfters den Werth σ etwas grösser als vor der Filtration, vielleicht weil der in den Poren des Filtrirpapiers condensirte Sauerstoff schon eine geringe Dissociation des CO-Hb herbeigeführt hatte.

Bei weiter fortgesetzter Vergiftung entnahm ich, als die Athmung unregelmässig und aussetzend wurde, nochmals eine Blutprobe; aus der spektrophotometrischen Untersuchung derselben berechnet sich das Verhältniss des Extinctionscoëfficienten $\sigma = 1{,}319$ und der Procentgehalt an O_2-Hb zu 50,1 Proc.

Aus dem Verlauf dieses ohne Narkose ausgeführten Versuchs hatte ich die Ueberzeugung gewonnen, dass bei dem vollständig wachen Thier die Intensität und Dauer der Erstickungskrampfanfälle durch individuelle Verschiedenheit den Tod in dem einen Falle früher, im anderen später eintreten lassen könne, je nach der Erschöpfung der Thiere durch die Krämpfe. Ich zog es vor, in den weiteren Versuchen diesen schwer controlirbaren Factor durch Anwendung der Urethannarkose, welche die Respiration und den Circulationsapparat nicht besonders alterirt, zu umgehen, um so den Grad der Sauerstoffverarmung des Blutes zu erfahren, wobei während der Vermeidung aller überflüssiger, sauerstoffabsorbirender Anstrengungen der Skeletmuskeln der Tod eintrat.

Die zur Narkose angewandte Urethanmenge war 0,8—1,0 g pro Kilo Thier.

Der zweite Versuch an einem urethanisirten Kaninchen ergab nach Eintritt des Respirationsstillstandes ca. 20 Minuten nach Beginn der CO-Vergiftung (Krämpfe hatten sich nur zu Beginn des Versuchs ganz rudimentär gezeigt) den Werth $\sigma = 1,235$ oder mit anderen Worten einen Oxyhämoglobingehalt des Blutes von 28,8 Proc.; zu dieser Zeit schlug das Herz noch ganz deutlich, stellte aber nach wenigen Minuten seine Thätigkeit ein, ohne dass ein weiterer Athemzug inzwischen erfolgt wäre; das bei der Section aus dem linken Vorhof entnommene Blut hatte sich mit dem nach dem Athmungsstillstand in der stagnirenden Lungenluft vorhandenen Kohlenoxyd noch stärker gesättigt, als zur Zeit des Respirationsstillstandes; denn es war jetzt $\sigma = 1,201$ oder der Procentgehalt an restirendem Oxyhämoglobin betrug nur noch 19,9 Proc.

Im dritten Versuch, ebenfalls am urethanisirten Kaninchen angestellt, ging der Respirationsstillstand dem Herzstillstand nur ganz kurze Zeit voraus; um die Spritze von der in die Carotis eingebundenen Canüle aus mit Blut zu füllen, musste öftere Compression des Thorax angewandt werden; es ergab sich $\sigma = 1,247$ oder $x = 32,4$ Proc. Oxyhämoglobin. Das durch Anschneiden des linken Herzohres gewonnene Blut ergab den beinahe gleichen Werth, nämlich $\sigma = 1,242$ oder $x = 31,7$ Proc. Oxyhämoglobin.

Im vierten Versuch, bei welchem der Urethanschlaf tiefer war, als in den früheren, traten bei der absichtlich sehr langsam und vorsichtig ausgeführten Zuleitung des Kohlenoxydgases gar keine Krämpfe ein und zwei nach dem Aufhören der Respiration kurz vor dem Herzstillstand aspirirte Blutproben gaben die Werthe $\sigma = 1,203$ oder $x = 20,40$ Proc. O_2-Hb und $\sigma = 1,196$ oder $x = 18,4$ Proc. O_2-Hb. — Ganz ähnlich verlief der fünfte Versuch (am urethanisirten Kaninchen) mit den Werthen 1,2038, 1,2039 und 1,204 für σ; letzterer bedeutet einen Oxyhämoglobingehalt von 20,7 Proc. O_2-Hb.

Die vorstehenden Versuche beweisen, dass bei einer Kohlenoxydvergiftung der Tod eintritt, wenn, wie bei den mit Urethannarkose combinirten Versuchen, die Erstickungsconvulsionen vermieden sind, sobald die respiratorische Capacität des Blutes für Sauerstoff auf durchschnittlich 30 Proc. herabgegangen ist. Die beiden letzten Versuche zeigen, dass bei besonders langsam und allmählich ausgeführter Vergiftung die respiratorische Capacität sogar noch weiter, bis gegen 20 Proc., sinken kann, bis Athmung und Herz stillstehen. Es kommt somit selbst in den stärksten

Graden der Kohlenoxydvergiftung nie zu einer vollständigen Verdrängung des Sauerstoffs aus dem Blute, indem im ungünstigsten Falle immer noch ein Fünftel der ursprünglichen Sauerstoffmenge zurückbleibt.

Eine zweite für die Toxikologie des Kohlenoxyds praktisch wichtige Frage dürfte die folgende sein:

Wie weit ist bei einem in kohlenoxydhaltiger Atmosphäre vergifteten, ohnmächtig und hilflos gewordenen Individuum der Sauerstoffgehalt des Blutes heruntergegangen und wie vollzieht sich die Wiedererholung?

Zu diesem Zwecke wurde ein ganz normales Kaninchen ohne Narkose, nur mit einer in die Carotis behufs späterer Blutentnahme eingesetzten Canüle versehen, unter eine Glasglocke gebracht, in welche von unten frische Luft und Kohlenoxyd eingeleitet wurden, während oben die Luft abgesaugt wurde. Ausserdem befand sich unter dem als Sitzfläche für das Kaninchen dienenden Drahtnetz noch ein flaches Gefäss mit Lauge zur thunlichsten Absorption der exhalirten Kohlensäure.

In diesem sechsten Versuch wurde das Kaninchen unter der Glocke herausgenommen, nachdem die Krampfanfälle einer vollständigen musculären Erschlaffung gewichen waren und nur noch die schweren und mühsamen Respirationsbewegungen als äusserliche Zeichen des Lebens vorhanden waren. Eine in diesem schwer vergifteten Zustande entnommene Blutprobe ergab den Werth $\sigma = 1{,}278$ oder $x = 40{,}32$ Proc. Oxyhämoglobin. Wenige Minuten, nachdem das Thier in CO-freier Luft sich befand, begannen bereits wieder schwache spontane Bewegungen. Als wiederum eine Blutprobe entnommen werden sollte, war das Blut in der Canüle geronnen und bei dem Versuche, dieselbe neu einzusetzen, riss durch das Sträuben des nur mit den Händen fixirten Thieres die Carotis ab und es erfolgte Verblutung. Zwei letzte Proben dieses Blutes ergaben die Werthe $\sigma = 1{,}295$ oder $x = 44{,}4$ Proc. und $\sigma = 1{,}299$ oder $x = 45{,}4$ Proc. Oxyhämoglobin.

Der siebente Versuch, in gleicher Weise wie der sechste angestellt, verlief günstiger. Nach Ablauf der Krämpfe wurde das bewusstlos auf der Seite liegende Kaninchen aus der Glocke herausgenommen. Die erste in diesem Zustande entnommene Blutprobe ergab für σ den Werth 1,319 oder $x = 50{,}1$ Proc. Oxyhämoglobin. Die Blutentnahme war kaum beendet, als eine ausserordentlich rasche, hechzende Respiration eintrat, deren Frequenz nicht zu zählen war,

ein Zustand, der ungefähr eine Viertelstunde währte; das Thier konnte sich hierauf schon wieder auf den Beinen halten und befand sich viel besser; die 20 Minuten nach der ersten entnommene zweite Blutprobe ergab jetzt $\sigma = 1{,}429$ oder $x = 73{,}63$ Proc. Oxyhämoglobin. Nach etwas mehr als zwei Stunden konnte das Thier seinem äusseren Verhalten nach wieder als normal gelten; die dritte 2 Stunden 50 Minuten nach der ersten entnommene Blutprobe ergab $\sigma = 1{,}526$ oder $x = 91{,}5$ Proc. O_2-Hb.

Das Thier hatte also durch die äusserst energische Respiration wieder eine Regeneration des Oxyhämoglobins aus dem Kohlenoxydhämoglobin bewirkt. Dass das Wesen dieser Regeneration auf einem Dissociationsvorgange beruht, hat wohl zuerst Donders[1]) mit voller Klarheit ausgesprochen. Die Zurückführung dieses Dissociationsvorganges auf die Guldberg-Waage'sche Theorie der chemischen Massenwirkung und die experimentelle Bestimmung des relativen Verhältnisses der Affinitätsgrössen von Sauerstoff und von Kohlenoxyd gegenüber dem Hämoglobinmolekül hat Hüfner in den 2 bereits erwähnten Abhandlungen ausgeführt. Er fand im Mittel für dieses Verhältniss den Werth 0,005 oder mit anderen Worten, wenn man die Affinitätsgrösse zwischen Sauerstoff und Hämoglobin gleich 1 setzt, ist diejenige zwischen Kohlenoxyd und Hämoglobin gleich 200. Die Geschwindigkeit dieses Dissociationsvorganges kann aber noch beschleunigt werden, wenn an Stelle der Einathmung atmosphärischer Luft, bei welcher der Partiardruck des Sauerstoffs nur $^1/_5$, d. h. 152 mm Hg beträgt, die Einathmung reinen Sauerstoffgases substituirt wird. Durch die Erhöhung des Sauerstoffdrucks auf 760 mm ist dementsprechend die „active Masse“ des Sauerstoffs in dem Kampfe, den er mit dem Kohlenoxyd um das Hämoglobinmolekül zur Erreichung des chemischen Gleichgewichts ausführt, 5mal mächtiger geworden, als bei Anwendung atmosphärischer Luft; die Entgiftung des Blutes muss sich daher besonders rasch vollziehen.

Dass die Inhalation reinen Sauerstoffs für die Therapie der Kohlenoxydvergiftung von wesentlichem Vortheil ist, zeigt folgender von Gautier in der Revue de la Suisse romande. 15. août 1887 beschriebener Fall, von dem ich hier ein kurzes Referat gebe:

Eine Frau hatte einen Selbstmordversuch durch Einathmung von Kohlendunst ausgeführt und wurde bewusstlos aufgefunden. Gautier fand sie gegen schmerzhafte Reize unempfindlich; er liess sofort in der

1) Der Chemismus der Athmung ein Dissociationsprocess. Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie. V. Bd. S. 20–26.

Apotheke einen Ballon mit Sauerstoff präpariren, welcher nach 20 Minuten ankam. Durch eine kurze Glasröhre, um welche er die Lippen fest andrückte, liess er die Bewusstlose reinen Sauerstoff einathmen, indem er den Sauerstoffbehälter, einen Kautschukballon, comprimirte. Schon nach 4 Minuten nach Verbrauch von nicht ganz 5 Liter Sauerstoffgas kehrte das Bewusstsein wieder. Auffallend war dieser rasche Eintritt der Genesung.

Interessant ist ferner die aus den obigen Versuchen sich ergebende Thatsache, dass die Vergiftung eine lebensgefährliche Wendung nimmt, wenn die respiratorische Capacität des Blutes um 50 Proc. vermindert ist. Ganz ähnlich tritt bei Blutverlusten, welche die Hälfte der Gesammtblutmenge betragen, Lebensgefahr ein durch plötzlich eintretende dauernde Herabsetzung des Blutdrucks.[1])

Aber auch noch ein anderer Zustand bietet interessante Vergleichspunkte mit der CO-Vergiftung, nämlich die beim Athmen in grossen Höhen oder in Räumen, deren Luft auf die Hälfte verdünnt ist, entstehende Athemnoth und Sauerstoffmangel. Auf Grund theoretischer Betrachtungen gelangt Hüfner[2]) dazu, die Beziehungen zwischen der in der Zeiteinheit t in die Lungencapillaren diffundirenden Sauerstoffmenge $\frac{q}{t}$, ferner dem Partiardruck des Sauerstoffs p, der inneren respiratorischen Lungenoberfläche Ω, dem Hämoglobingehalt des Blutes h und seiner Stromgeschwindigkeit g in folgender Gleichung zu formuliren: $\frac{q}{t} = \frac{p \cdot \alpha\vartheta}{760} \cdot \frac{\Omega(c+h+g)}{m}$; in dieser Formel bedeuten $\alpha\vartheta$ den Absorptionscoëfficienten der Flüssigkeit bei der Temperatur ϑ, c eine blos von der Qualität des Gases und der Flüssigkeit abhängige„ Verbreitungsconstante“ (Wroblewsky's), deren Werth gegenüber h, dem Hämoglobinreichthum, aber nur klein ist; ferner ist m die Dicke des von dem Gase zu durchwandernden Mediums, bis das Gas auf das Hämoglobinmolekül auftrifft.

Beim Athmen in stark verdünntem Luftdruck, wie z. B. bei der Bergkrankheit, geht der Sauerstoffwerth für q proportional der Abnahme von p, dem Partiardruck des Sauerstoffs, herab; der Organismus kann den Werth von q nur durch Vergrösserung von Ω oder g etwas erhöhen. Bei der Verminderung der respiratorischen Capacität des Blutes infolge der Bildung des zum Respirationsgeschäft untaug-

1) Vgl. Hermann's Handbuch d. Physiologie. IV. Bd. I. Thl. S. 245.

2) Ueber das Gesetz der Dissociation des Oxyhämoglobins und über einige daran sich knüpfende wichtige Fragen aus der Biologie. Archiv f. Physiologie. Jahrg. 1890. S. 21—24.

lichen CO-Hb ist die Menge des Hämoglobins, welches zum Sauerstofftransport noch fähig ist, die Grösse h der obigen Gleichung entsprechend verkleinert; die Grösse c bleibt constant und fällt h gegenüber kaum ins Gewicht, während dagegen die Grössen Ω (innere Lungenoberfläche) und g (Geschwindigkeit des Blutstroms) durch ihre Vergrösserung, so lange sich das Thier noch in der giftigen Atmosphäre befindet, den Zustand des Blutes durch noch stärkere CO-Aufnahme nur verschlimmern können, aber dann, wenn das Thier sich wieder in CO-freier Luft befindet, die Dissociation der CO-Hb-Verbindung des Blutes selbstverständlich begünstigen müssen.

Am effectvollsten kann man aber den Werth von q heben, wenn man den Partiardruck des Sauerstoffs p, der bei den vorigen Betrachtungen unverändert blieb, durch Inhalation reinen Sauerstoffgases auf das 5fache hebt; die günstige Wirkung ist wie in dem Gautier'schen Falle dabei allerdings mehr auf die beschleunigte Dissociation des CO-Hb zu setzen, denn das arterielle Blut ist unter normalen Verhältnissen schon fast völlig mit O_2 gesättigt. Der erhöhte Sauerstoffdruck bewirkt also mehr indirect eine Erhöhung von q dadurch, dass er ein beschleunigteres Wiederansteigen des Werthes von disponiblem h bewirkt, jedenfalls viel rascher, als es der gewöhnliche atmosphärische Partiardruck des Sauerstoffs vermag.

Eine dritte Frage, die sich ebenfalls mit Hülfe der quantitativen Spectralanalyse in exacter Weise beantworten liess, war folgende: Vermag das im Blute befindliche Kohlenoxyd die Blutbahn zu verlassen und an die Gewebe heranzutreten und eventuell auf sie einzuwirken?

Die geeignetsten Versuchsbedingungen bietet hierzu die Natur selbst in den Beziehungen zwischen Mutter und Fötus. Wie jetzt sichergestellt ist, haben die Gefässbahnen der Placenta foetalis keine Communication mit denjenigen der Placenta materna, sondern beide sind allenthalben durch Gefässendothel von einander getrennt. Findet sich nun im fötalen Blut Kohlenoxydhämoglobin, so ist dies ein sicherer Beweis, dass Kohlenoxyd die mütterliche Blutbahn verlassen hat und dass es natürlich nicht blos auf die Föten, die wir doch als Organe der Mutter bezeichnen dürfen, übergeht, sondern ebenso die Lymphe und das Plasma imprägniren wird, von dem die Zellen der übrigen Organe fortwährend umspült sind.

Achter Versuch. Ein hochträchtiges Kaninchen wurde tief mit Urethan narkotisirt zur Vermeidung von Krämpfen und eventuell dadurch bedingtem Partus praematurus. Es wurde dann wie in der

ersten Versuchsreihe die Tracheotomie gemacht und mit Kohlenoxyd sehr vorsichtig vergiftet; die Krämpfe blieben völlig aus; als die Respiration von selbst stillstand und das Herz noch ganz kräftig schlug, wurde sie unter Pausiren der CO-Zufuhr wieder durch rhythmische Thoraxcompression in Gang gebracht, dann wieder CO zugeleitet; es gelang so 3 mal, die bereits stillgestandene Respiration wieder zu beleben; erst beim 4. mal trat infolge gleichzeitigen Herzstillstandes definitiv der Tod ein. Immerhin war es aber gelungen, die Dauer der CO-Wirkung auf 35—40 Minuten auszudehnen, was bei dem an und für sich nicht so lebhaften Stoffwechsel des Fötus von Wichtigkeit war, um einen nicht zu geringen Kohlenoxydgehalt seines Blutes anzutreffen.

Die Föten (ca. 10 cm lang) wurden nach dem Tode der Mutter noch innerhalb der Uterushörner belassen, direct in kaltes Wasser verbracht und unter Wasser herausgeschnitten, die Nabelschnur nebst Mutterkuchen entfernt und unter der Wasserleitung sorgfältig von etwa anhaftendem mütterlichem Blut abgewaschen, dann wurde der Thorax eröffnet und aus dem Herzen oder den grossen Gefässen nahe dem Herzen mit einer Glaspipette Blutproben zur spektrophotometrischen Untersuchung entnommen.

Die Untersuchung zweier mütterlicher Blutproben ergab die gut übereinstimmenden Werthe für $\sigma = 1{,}2436$ oder $x = 31{,}45$ Proc. O_2-Hb und $\sigma = 1{,}2440$ oder $x = 31{,}55$ Proc. O_2-Hb.

Die vier Föten ergaben folgende Werthe von σ:

Fötus I $\sigma = 1{,}3468$ oder $x = 56{,}5$ Proc. O_2-Hb.
Fötus II $\sigma = 1{,}3924$ oder $x = 66{,}2$ Proc. O_2-Hb.
Fötus III $\sigma = 1{,}4002$ oder $x = 67{,}8$ Proc. O_2-Hb.
Fötus IV $\sigma = 1{,}3970$ oder $x = 67{,}3$ Proc. O_2-Hb.

Mit Ausnahme des ersten sind die anderen nicht einmal halb so stark vergiftet, als das Mutterthier mit 31,5 Proc. O_2-Hb.

Beiläufig sei erwähnt, dass der von Bunge gegen die Gaglio'schen Versuche über die Nichtoxydirbarkeit des Kohlenoxyds im Organismus erhobene Einwurf, dass dieses Gift vielleicht gar nicht an die betreffenden Oxydationsherde im Organismus gelangen könne, nach einem derartigen doch recht ansehnlichen Uebergang des CO von der Mutter auf den Fötus als gesucht erscheinen muss.

Von Prof. Fehling[1]) liegen ebenfalls Versuche vor, welche qualitativ den Uebergang von CO auf den Fötus nachweisen. Auch in diesen Versuchen war der Schätzung nach stets weniger CO-Hb

1) Archiv f. Gynäkologie. XI. Bd. S. 555. 1877.

Licht von der Wellenlänge $\lambda = 546-535\,\mu$. In den Figuren 1 u. 2 stellt die Höhe der schraffirten Zone den absorbirten Antheil der in die Farbstofflösung eingetretenen Lichtmenge dar, die nicht schraffirte Zone stellt dagegen die durchgegangenen Lichtmengen dar, welche nur für die beiden wichtigsten Spektralgegenden $\lambda = 568\,\mu$ und $\lambda = 546\,\mu$ gemessen wurden. Man sieht, dass der Abfall von S^1 nach S beim Oxyhämoglobin steil, bei der Kohlenoxydverbindung nur flach und allmählich erfolgt. Beide Figuren repräsentiren den Anfangs- und Endzustand der Kohlenoxydeinwirkung auf den Blutfarbstoff; je nach der mehr oder weniger vollkommenen Sättigung des Blutes mit Kohlenoxyd wird daher die Verbindungslinie zwischen den beiden Absorptionsgrössen einen flachen oder steileren, innerhalb der beiden Grenzzustände schwankenden Verlauf haben. — Bei der Ueberführung in Kohlenoxydhämoglobin wird das gelbe Licht viel stärker ausgelöscht, wie bei der Sauerstoffverbindung; dies ist auch der eigentliche Grund, weshalb eine CO-Hb-Lösung einen mehr rosen- oder purpurrothen, bläulichen Ton hat, gegenüber der mehr scharlach- oder gelbroth erscheinen O_2-Hb-Lösung. — Es ist seit Bunsen und Roscoe allgemein gebräuchlich geworden, das Lichtabsorptionsvermögen von Farbstofflösungen durch den „Extinctionscoëfficienten" in unter sich vergleichbaren Zahlenwerthen auszudrücken. „Der Extinctionscoëfficient ε ist der reciproke Werth derjenigen Schichtendicke (m) einer Farbstofflösung, welche durchstrahlt werden muss, damit die ursprüngliche Lichtintensität J auf $\frac{J}{10}$ abgeschwächt wird", es ist $\varepsilon = \frac{1}{m}$.

Man hat indessen nicht nöthig, die Schichtendicke m direct aufzusuchen und zu messen, sondern der Werth ε lässt sich einfacher durch Rechnung ermitteln; es ist nämlich der negative Logarithmus der nach Durchstrahlung der Flüssigkeitsschicht 1 übrigbleibenden Lichtstärke gleich dem Extinctionscoëfficienten ε der betreffenden Flüssigkeit.

Bei dem neuesten Hüfner'schen Spektrophotometer wird die Intensität der restirenden Lichtmenge aus dem Drehungswinkel bestimmt, um welchen man ein analysirendes Nicol'sches Prisma drehen muss, damit geradlinig polarisirtes Licht von der Intensität 1 auf die gleiche Intensität abgeschwächt wird, wie nicht polarisirtes Licht, welches die Flüssigkeitsschicht von 1 cm einer Farbstofflösung passirt hat. Ist die Schwingungsamplitude des eintretenden polarisirten Lichts $= c$, so ist die Amplitude des aus dem um den Winkel φ gedrehten, analysirenden Nicol austretenden Lichtstrahls $= c . \cos \varphi$; die Lichtintensitäten sind aber beim geradlinig polarisirten Licht stets dem Quadrat der Amplitude proportional, folglich ist $\frac{J}{J^1} = \frac{c^2}{c^2 . \cos^2 \varphi}$ oder $J^1 = J . \cos^2 \varphi$; da wir J als Einheit annehmen, ergiebt sich der Extinctionscoëfficient ε bei Benutzung des Hüfner'schen Spektrophotometers

$$\varepsilon = -\lg J^1 = -\lg \cos^2 \varphi = -2 \lg \cos \varphi.$$

Die spektrophotometrische Untersuchung giebt bei der Untersuchung einer so veränderlichen Verbindung, wie der Blutfarbstoff, ein rasches und bequemes Hülfsmittel an die Hand zur Erkennung seiner Reinheit; man

dem der durch Erwärmung der Luft durch das Thier entstandene Ueberdruck ausgeglichen war, mit der Einführung des Kohlenoxydgases in den Luftkreislauf begonnen.

Das mit reinem Wasser bei einem Barometerdruck von 737,3 mm und einer Temperatur von 4,5 °C. abgesperrte Gas hatte seinen Meniscus bei 85,5 ccm der Gasbürette; diese 85,5 ccm Gas wurden allmählich in den Apparat hereingedrückt; es circulirten im Apparat aber nur 83 ccm, weil 2,5 ccm Gas sich noch in der Verbindung zwischen Gasbürette und Inspirationsventil befanden. Das nach Abzug der Wasserdampftension für 0° und 760 mm Druck berechnete Volum der 83 ccm war 78,53 ccm; die Menge des darin enthaltenen CO = 91 Proc. = 71,43 ccm von 0° und 760 mm, das Gewicht der 71,43 ccm CO ist aber gleich 0,0894 g.

Der Versuch dauerte von Beginn der CO-Einleitung bis zum Herzstillstand 35 Minuten (Krämpfe kamen nicht vor). Nach dem Tode wurde die im Apparat und in den grösseren Luftwegen des Thieres enthaltene Luft durch Verdrängen mit Wasser in einen mit Wasser gefüllten, umgekehrt in einer Wanne stehenden Cylinder übergetrieben, indem der Athemkreislauf durch Durchtrennung eines Kautschukschlauchstückes jetzt unterbrochen und gleichzeitig die Verbindung des einen Schlauchendes mit einem Gasentbindungsrohr behufs Ueberleitung der Luft in den erwähnten Cylinder bewerkstelligt wurde; das andere Ende des durchschnittenen Schlauches kam mit einem Gefäss in Verbindung, welches das zur Verdrängung der Luft dienende Wasser enthielt. Alle Flüssigkeit, mit welcher die im Apparat enthaltene Luft in Berührung kam, war zuvor mit einem Gasgemisch durch Schütteln gesättigt worden, welches nahezu die zu erwartende Zusammensetzung der Athmungsluft besass, wodurch eine Absorption von CO so gut wie ausgeschlossen war. Die im Cylinder aufgefangene Athmungsluft wurde vor ihrem Eintritt in eine mit CuO beschickte Verbrennungsröhre von CO_2 und H_2O befreit, dann verbrannt und die gebildete CO_2 gewogen; ihr Gewicht betrug 0,0964 = 0,06134 CO.

Das Thier hatte also von den in den Athemkreislauf eingeführten 0,08940 g CO übrig gelassen 0,06134 g, folglich während der Vergiftung durch Sättigung seines Blutes und seiner Gewebssäfte in seinen Organismus aufgenommen 0,08940—0,06134 = 0,02806 g CO. Diese Kohlenoxydmenge würde bei 0° und 760 mm ein Volum von 22,45 ccm einnehmen.

Durch spektrophotometrische Messung hatte ich ausserdem den procentischen O_2-Hb-Gehalt des Blutes bestimmt, er betrug für $\sigma = 1{,}237$, $x = 29{,}7$ Proc. O_2-Hb. Der Blutgehalt eines Kaninchens beträgt gewöhnlich $1/15$ des Körpergewichts; das 2450 g schwere Thier hätte demnach 163,3 ccm Blut, von dessen gesammtem Hämoglobingehalt 70,3 Proc. nach Ausweis der spektrophotometrischen Bestimmung mit CO vergiftet waren; der Hämoglobingehalt des Kaninchenbluts beträgt ungefähr 10 Proc. und jedes Gramm Hämo-

globin bindet ungefähr 1,6 ccm CO oder O_2 von 0° und 760 mm. Aus diesen Daten berechnet sich die in Form von CO-Hb vom Thier gebundene Kohlenoxydmenge zu $163 \times \frac{10}{100} \times \frac{70,3}{100} \cdot 1,6 = 18,33$ ccm CO von 0° und 760 mm.

Die Verbrennungsanalyse der im Athemapparat enthaltenen Luft hatte für die bei der Vergiftung verschwundene Kohlenoxydgasmenge 22,45 ccm ergeben; die nicht an Hämoglobin gebundene Differenz von 4,12 ccm = 22,45 ccm — 18,33 ccm dürfte daher wohl vom Blutplasma und der Gewebsflüssigkeit absorbirt sein und zum Theil dürften auch die unvermeidlichen Versuchsfehler an diesem Deficit mitwirken.

Es war von vornherein nicht auszuschliessen, ob nicht das CO, ebenso wie es im Hämoglobinmolekül den chemischen Ort besetzt, wo sonst der Sauerstoff seine Stelle hat, in gleicher Weise auch aus der entsprechenden Stelle im respirirenden Eiweissmolekül des Protoplasmas vermöge seiner grösseren Affinität den Sauerstoff verdrängt, mit anderen Worten, es war möglich, dass neben der Blutvergiftung auch noch eine Vergiftung der Gewebe nebenher vorkomme, wie sie als Charakteristicum der Blausäurevergiftung von Geppert besonders exact nachgewiesen wurde und auch in den früheren Versuchsergebnissen von Gäthgens bei deren Uebersetzung in unsere heutigen Vorstellungen als wahrscheinliche Ursache anzunehmen ist.[1])

In unserem Falle dürften die 4,12 ccm CO, welche nicht an Hämoglobin gebunden waren, wohl schwerlich das Protoplasma der Gewebe vergiftet haben, jedenfalls nicht in der Form einer molecularchemischen Verbindung, wie sie das Kohlenoxydhämoglobin darstellt. Aus dem obigen Versuch berechnet sich die Dosis letatis für das Kaninchen zu rund 0,0115 g CO pro Kilo Thier; um einen 70 kg schweren Menschen zu tödten, wären demnach 0,805 CO nöthig; die Kohlenstoffmenge, welche in der Form des Kohlenoxyds vom Organismus aufgenommen den Tod herbeiführen könnte, beträgt hiernach nur 0,345 g C.

Im Interesse des gerichtlichen Nachweises habe ich für menschliches Blut am Hüfner'schen Spektrophotometer in gleicher Weise und für dieselben Wellenlängen die Werthe der 4 Extinctionscoëfficienten, je 2 für Sauerstoffhämoglobin und 2 für Kohlenoxydhämoglobin, in 3 orientirenden Versuchen zunächst bestimmt. Der Werth σ_0 betrug im Mittel 1,557, σ_c war im Mittel 1,128, und der

1) Vgl. die Darstellung von Prof. Böhm im Handbuch der Intoxicationen. 2. Aufl. 1880. S. 202.

durch eine Trachealcanüle athmenden Thieren die Inspirations- und Exspirationsluft mit Hülfe Müller'scher Wasserventile getrennt, und zwar war die metallene Trachealcanüle noch besonders nach Art der Kronecker'schen Doppelwegcanüle durch eine Längsscheidewand halbirt. Das Kohlenoxydgas wurde unter dem Flüssigkeitsspiegel des Inspirationsventils aus einem Gasometer in den Inspirationsweg eintreten gelassen.

Der erste Versuch an einem nicht narkotisirten Kaninchen ergab für eine beim Eintritt des ersten Krampfanfalls aus der Carotis mittelst Pravaz'scher Spritze entnommene Blutprobe bei der spektrophotometrischen Untersuchung das Verhältniss der Extinctionscoëfficienten $\sigma = 1{,}350$, woraus sich der Procentgehalt dieser Blutprobe an O_2-Hb, der Grösse x, mit Hülfe obiger Formel berechnet zu 57,1 Proc.

Es empfiehlt sich zur Vermeidung von Trübungen die entnommenen Blutproben nach dem Vorschlag von Prof. Hüfner mit ausgekochter Sodalösung von 0,1 Proc. (auf wasserfreies CO_3Na_2 berechnet) zu verdünnen. Beim Kaninchenblut ist das geeignetste Verhältniss 1 Blut auf ca. 100 Sodalösung. Filtrationen sind am besten zu vermeiden, denn auch bei klaren, versuchsweise filtrirten Lösungen findet man öfters den Werth σ etwas grösser als vor der Filtration, vielleicht weil der in den Poren des Filtrirpapiers condensirte Sauerstoff schon eine geringe Dissociation des CO-Hb herbeigeführt hatte.

Bei weiter fortgesetzter Vergiftung entnahm ich, als die Athmung unregelmässig und aussetzend wurde, nochmals eine Blutprobe; aus der spektrophotometrischen Untersuchung derselben berechnet sich das Verhältniss des Extinctionscoëfficienten $\sigma = 1{,}319$ und der Procentgehalt an O_2-Hb zu 50,1 Proc.

Aus dem Verlauf dieses ohne Narkose ausgeführten Versuchs hatte ich die Ueberzeugung gewonnen, dass bei dem vollständig wachen Thier die Intensität und Dauer der Erstickungskrampfanfälle durch individuelle Verschiedenheit den Tod in dem einen Falle früher, im anderen später eintreten lassen könne, je nach der Erschöpfung der Thiere durch die Krämpfe. Ich zog es vor, in den weiteren Versuchen diesen schwer controlirbaren Factor durch Anwendung der Urethannarkose, welche die Respiration und den Circulationsapparat nicht besonders alterirt, zu umgehen, um so den Grad der Sauerstoffverarmung des Blutes zu erfahren, wobei während der Vermeidung aller überflüssiger, sauerstoffabsorbirender Anstrengungen der Skeletmuskeln der Tod eintrat.

VII.

Ueber die Mikroorganismen der Eiterung. Ihre Specificität, Virulenz, ihre diagnostische und prognostische Bedeutung.

Von

Dr. E. Levy,

früherem Assistenten an der med. und chirurg. Klinik der Universität Strassburg.

Die Mikroorganismen der Eiterung, die gewöhnlichen Entzündungserreger, sind in den letzten Jahren mehrfach der Gegenstand klinischer und experimenteller Arbeiten gewesen. Ihre Morphologie ist zur Genüge bekannt, nicht weniger ihre culturellen und thierpathogenen Eigenschaften. Ihre Beziehungen zur Septicämie, zur Pyämie, zum Puerperalfieber sind von vielen Autoren erörtert worden, und dennoch ist die Lehre der Eiterung keineswegs ganz und völlig erledigt. Viele Fragen besonders von klinischem und praktischem Interesse sind noch gar nicht gelöst. Prognostisch und therapeutisch kann mit dem jeweiligen Nachweis dieses oder jenes Microorganismus bisher nur wenig angefangen werden. Auch das Gebiet der bacillären (d. h. der durch Bacillen bedingten) Eiterungen ist nur in geringem Maasse berücksichtigt und gleichsam stiefmütterlich behandelt worden.

In den letzten 3½ Jahren hatte ich als Assistent der medicinischen und chirurgischen Klinik Gelegenheit, zahlreiche (über 200) Fälle von Eiterungen, entzündlichen Processen u. s. w. zu untersuchen. Die Resultate dieser Untersuchungen sind zum kleineren Theil bereits veröffentlicht, der Hauptsache nach jedoch bilden sie den Gegenstand nachfolgender Arbeit.

Die Methodik, die ich benutzte, näher zu beschreiben, halte ich für überflüssig. Es kamen die allgemein bekannten Koch'schen Züchtungs- und Impfungsverfahren in Anwendung. Nur will ich bemerken, dass in sämmtlichen Fällen sowohl Gelatine- als auch Agarröhrchenplatten gegossen und das Thierexperiment zur Controle herangezogen wurde. Die Arbeiten sind im Laboratorium der medicinischen Klinik ausgeführt.

Pyogene Kokken.

Staphylokokken.

Der bei uns in Strassburg am häufigsten vorkommende Eiterungsmicroorganismus ist der Staphylococcus pyogenes und zwar der albus. Viel seltener sieht man den Aureus, mit einiger Constanz nur in Furunkeln. Dieses Verhältniss ist für Strassburg wirklich frappant. In Panaritien, Abscessen, Phlegmonen, Osteomyelitiden, Otitiden, Empyemen, Lymphangitiden u. s. w., immer und immer wieder findet sich der Staphylococcus pyogenes albus. Dass aber deswegen die Eiterungsprocesse hier gutartiger verlaufen, als an anderen Orten, wo der Aureus häufiger seine Aufenthaltsstätte hat, kann ich keineswegs behaupten und aus dem Grunde halte ich auch die Ansicht einzelner Autoren für entschieden zu weit gegangen, dass der Albus weniger bösartig sei als der Aureus. Wir trafen den Staphyl. pyog. alb. bei den allerschwersten Eiterungen, bei Phlegmonen, bei acuter Osteomyelitis, Pyämie und Puerperalfieber. Unter 8 Fällen von Pyämie und Puerperalfieber, wovon 4 mit tödtlichem Ausgang, ist es mir 4 mal gelungen, den Staphyl. alb. im Blute der lebenden Patienten nachzuweisen. Ich habe ihn sowohl während des Schüttelfrostes, als auch in den fieberfreien Intervallen erhalten, und zwar konnte auf den Platten in der Menge der wachsenden Colonien in dieser Beziehung kein Unterschied constatirt werden. Im Blute fiebernder Osteomyelitis-Kranker vermochte ich dagegen niemals Mikroorganismen zu entdecken, war also in der Hinsicht nicht so vom Glücke begünstigt, wie Garré [1]), der diesen Nachweis in einem Falle lieferte.

Bemerkenswerth ist in meinen Fällen der Befund einer 3. Staphylococcusart, die nach ihrem culturellen Verhalten noch am meisten Aehnlichkeit hat mit dem Staphyloc. cereus albus von Passet [2]). Gezüchtet wurde derselbe in einem Fall von acuter Otitis media in Gemeinschaft mit Albus, ferner unvermischt in 3 Fällen von subacuter Eiterung des Proc. mastoid. nach Otitis media (Levy und Schrader), in 3 wegen sympathischer Entzündung des anderen Auges enucleirten Bulbis und aus einem Irisstückchen, welches aus einem sympathisch erkrankten Auge durch Iridektomie gewonnen war (Levy und Limbourg), ausserdem in 2 Fällen von Lymphangitis in den entzündeten Lymphsträngen (Fischer und Levy). Das Wachsthum dieser Kokken auf den gewöhnlichen Nährböden ist lange

1) Zur Aetiologie acut eitriger Entzündungen. Fortschr. d. Med. 1886. Nr. 6.

2) Untersuchungen über die Aetiologie der eitrigen Phlegmone des Menschen. Berlin 1885. S. 53.

nicht so ausgiebig, wie das des Staphyloc. pyog. alb. oder aureus. Auf den Agarstrichculturen entwickelt sich längs des Impfstrichs eine flache, wachsfarbene Säule von 3—4 mm Breite. Die Gelatinestichculturen bilden auf der Oberfläche einen mattglänzenden Belag mit gezacktem Rande, während der eigentliche Impfstich lange Zeit deutlich seine Zusammensetzung aus einzelnen kleinen Colonien erkennen lässt. Die Gelatine wird selbst nach Monaten nicht verflüssigt. In Bouillon entsteht eine leichte Trübung, die sich bald in Form von Wolken am Boden der Kölbchen niederschlägt.

Sattler[1]) erhielt bereits früher ebenfalls bei sympathischer Ophthalmie denselben Microorganismus. Im Gegensatz zu Passet aber waren unsere Uebertragungen auf Thiere von Erfolg begleitet. Allerdings verlief die subcutane Impfung immer reactionslos, allein die Injection in den Glaskörper beim Kaninchen erzielte beständig ganz charakteristische Resultate. Es entstanden im Auge immer nur streng circumscripte Entzündungsherde mehr plastisch fibrinöser Natur, die ziemlich zellenarm waren, niemals dagegen eine diffuse Eiterung. Allgemeininfection trat bei einzelnen Kaninchen auf. Bei der Autopsie zeigte die Leber zahlreiche metastatische Herde.

Auf Grund dieser positiven Thierversuche und dieses immerhin nicht so sehr seltenen Vorkommens (9 mal — darunter 8 mal in Reincultur) kann man wohl nicht umhin, den Staphyloc. pyog. cereus albus ebenfalls zu den richtigen Pyogeneticis zu zählen. Es hiesse doch wirklich den Verhältnissen Zwang anthun, wenn man hier annehmen wollte, dass in dem Moment der Untersuchung die eigentlichen Krankheitserreger bereits abgestorben und blos der Staphyl. cer. alb. zufälligerweise allein zurück und am Leben geblieben sei.

Ein Fall von Ulcus molle, der mir durch die Güte des Herrn Prof. Wolff zur Verfügung stand, sollte dazu dienen, die Angaben von Ducrey[2]), der als den Träger des Virus vom weichen Schanker einen schlanken, kleinen, auf unseren gewöhnlichen Nährmedien jedoch nicht cultivirbaren Bacillus ansieht, einer Nachprüfung zu unterziehen. Ganz nach der Vorschrift von Ducrey wurden an der Trägerin des Schankers unter allen aseptischen Cautelen 6 successive Generationen von Schankerpusteln durch Impfung erzeugt. Auf diese Weise soll nämlich erreicht werden, schliesslich ganz reines Untersuchungsmaterial, das von den secundär eingewanderten Mikroorga-

1) Bericht über den VII. internationalen Ophthalmologen-Congress. Heidelberg 1888. S. 363 u. 405.

2) Experimentelle Untersuchungen über den Ansteckungsstoff des weichen Schankers. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1889. IX. Bd. Hft. 9.

nismen vollständig befreit ist, zu erhalten. Der Eiter sämmtlicher Pusteln wurde sowohl mikroskopisch, als auch mit Hülfe des Plattenverfahrens auf das Genaueste durchforscht. Auf allen Platten keimte der Staphyl. pyog. alb. Die Zahl der Colonien verminderte sich nicht von Generation zu Generation, wie dies bei Ducrey der Fall war. In den Deckgläschenpräparaten war es mir nicht möglich, den Ducrey'schen Bacillus zu sehen.

In welcher Beziehung der gezüchtete Staphylococcus, der sich übrigens in nichts morphologisch von den Staphylokokken anderer Provenienz unterscheidet, zum Ulcus molle steht, ob als dessen Erreger anzusehen ist, wie dies jetzt vielfach geglaubt wird (Otis, Finger), müssen wir dahingestellt sein lassen.

Streptokokken.

Der Streptococcus pyogenes (Fehleisen-Rosenbach) fand sich in allen hierauf untersuchten Fällen von Erysipel und im Anschluss an Erysipel entstandenen Abscessen und Phlegmonen. Weitere, jedoch im Vergleich zum Staphylococcus sehr viel seltenere Fundorte stellen dar: Panaritien, Drüsenabscesse, phlegmonöse und lymphangitische Processe.

Der aus Eiter gewonnene Streptococcus glich dem Erysipelstreptococcus in allen seinen Eigenschaften; übrigens dürfte wohl heute die von Baumgarten schon lange vertretene Ansicht der Identität der bei den Streptokokkenarten von der Mehrzahl der Bacteriologen als richtig anerkannt sein. Wenn noch Zweifel bestanden, so müssen dieselben jetzt besonders durch die Arbeiten von E. Fränkel[1]) und Vidal[2]) als beseitigt angesehen werden. Beide Forscher vermochten nämlich mit ein und demselben Streptococcus bald erysipelatöse Entzündung, bald Veränderungen von rein eitrigem Charakter bei ihren Versuchsthieren (hauptsächlich Kaninchen) zu erzielen.

Diplococcus pneumoniae Fränkel.

Direct den Staphylococcus- und Streptococcusarten der Häufigkeitsscala nach sich anschliessend kommt hier in Strassburg als Eiterungs- und Entzündungserreger der Diploc. pneum. Fränkel in Betracht. Seine Rolle als richtiger eiterungserzeugender Microorganismus kann ihm jetzt wohl, wo man ausser seinem Vorkommen bei croupöser Pneumonie auch seine anderen zahlreichen und verschieden-

1) Zur Lehre von der Identität des Strept. pyog. u. erysipelatis. Centralbl. f. Bact. VI. Bd. 1889. S. 691.

2) Etude sur l'infection puerpérale. Thèse Paris 1889. p. 85, 88.

artigen Aufenthaltsstätten kennen gelernt hat, nicht mehr mit Ernst streitig gemacht werden.

Was zunächst seine Beziehungen zur genuinen Lungenentzündung anbetrifft, so muss ich zugestehen, dass ich ihn in allen darauf untersuchten Fällen sowohl in vivo, als in cadavere getroffen habe, eigentlich gegen mein Erwarten. Eine besonders reiche Ausbeute an dem lanzettförmigen Diplococcus gab mir die Influenza-Epidemie im December 1889 und Januar 1890. Massenhaft befand er sich im Sputum der Influenzakranken. In sämmtlichen Folgekrankheiten und Complicationen der Grippe, die ich bacteriologisch erforschte, wuchs mit einer einzigen Ausnahme auf den Platten der erwähnte Microorganismus.

In rein eitrigen Processen fand er sich aber auch häufig genug und in dieser Hinsicht vermag ich die Beobachtungen anderer Autoren an anderen Orten nur ganz und voll zu bestätigen. Leyden und Fränkel[1]) sahen wohl als die Ersten einen Fall von pneumokokkischer eitriger Periostitis nach einer Lungenentzündung auftreten. Netter und Mariage[2]) beschrieben dann 2 Fälle von subcutaner Fractur, die im Verlauf einer Lungenentzündung durch Pneumoniekokkeninvasion vereiterten. Arthritis suppurativa mit Diploc. pneum. Fränkel ist beobachtet von Foa und Uffreduzzi[3]), Monti[4]), Weichselbaum[5]), Guarnieri[6]), Orthmann und Samter[7]), Hautabscesse von Hägler[8]), Testi[9]), Orthmann und Samter[7]). Testi berichtet ferner über 2 Fälle von doppelseitiger eitriger Parotitis, die kurze Zeit vor der Krise bei croupöser Pneumonie entstanden waren, bei welcher er aus dem Eiter ebenso wie aus dem Lungensaft nur den Dipl. pneum. Fränkel züchten konnte. Ducrey[10]) veröffentlichte erst kürzlich eine ganz analoge Krankengeschichte.

---

1) Einige bemerkenswerthe Fälle infectiöser Erkrankungen. Charité-Annalen 1885.

2) Note sur 2 cas de suppurations osseuses à la suite de fractures non compliquées de plaie. Soc. de biol. 7. juin 1890.

3) Sull' étiologia della meningitide cerebrospin. epid. Arch. p. l. scienc. med. 1887. Vol. XI. No. 19.

4) Sull' étiologia del reumatism. artic. acut. Riform. med. 1889. No. 54.

5) Ueber seltenere Localisationen des pneumonischen Virus. Wiener klin. Wochenschr. 1888. Nr. 28—32.

6) Studi sull' étiologia della Polmonite. Atti della R. acad. di Roma. 1888. Vol. IV. Ser. II.

7) Beiträge zur Localisation des Diploc. pneum. Virch. Archiv. 1890.

8) Zur pyogenen Eigenschaft des Pneumococcus. Fortschritte der Medicin. VIII. Bd. Nr. 10.

9) Parotite in seguito del polmonite. Riform. med. 1889. No. 260 und Di una rarissima complicazione del pneumonite fibrinosa. Ibid. No. 281 u. 282.

10) Parotitide à pneumocoques. Gazette hebdomadaire 1891. No. 5.

Die immerhin seltene Complication der Pneumonie mit Parotitis veranlasst mich, obschon er eigentlich nicht hierher gehört, in aller Kürze eines Falles Erwähnung zu thun, welcher auf der medicinischen Klinik März 1889 zur Beobachtung kam. Es handelte sich um einen 46jährigen Erdarbeiter, der an einer regulären rechtsseitigen Pneumonie erkrankt am 9. Krankheitstage von einer doppelseitigen Parotitis befallen wurde. Es trat keine Krise ein; der Patient verfiel in einen soporösen Zustand; das Fieber nahm einen stark intermittirenden Charakter an, so dass das ganze Krankheitsbild den Eindruck einer schweren Pyämie machte. Nach ausgiebiger Incision beider Parotisabscesse geht das Fieber allmählich herunter. Langsame Reconvalescenz. Im Eiter der Abscesse und im circulirenden Blute des Patienten fand sich — und das ist das Bemerkenswerthe an unserer Beobachtung — nicht der Dipl. pneum. Fränkel, sondern der Staphyl. pyog. albus. Es beweist also dieser Fall, dass bei der Lungenentzündung nicht alle complicirenden Erkrankungen ohne Weiteres, besonders nicht wenn keine Culturen angelegt worden sind, auf Rechnung des Dipl. pneum. Fränkel gesetzt werden dürfen, sondern dass auch eventuell andere Bacterien secundär den erkrankten Organismus invadiren können.

Bei Otitis media zeigt sich ungemein häufig der Dipl. pneum. Fränkel. Zuerst von Netter[1]) beschrieben ist die primäre Pneumokokkenotitis, dann von Zaufal[2]), Levy und Schrader[3]), und später von sehr vielen Autoren bestätigt worden. — Ich habe seither noch viele idiopathische acute Otitiden untersucht und kann für Strassburg mit Bestimmtheit behaupten, dass die meisten dieser Erkrankungen auf die Pneumokokkeninfection zurückzuführen sind.

Bei den nach Otitis media so häufig eintretenden eitrigen Entzündungen des Warzenfortsatzes ist der Fränkel'sche Coccus ebenfalls nachgewiesen worden, so von Zaufal (l. c.), Verneuil und Netter[4]).

---

1) Recherches bactériologiques sur les otites moyennes suppurées. Annales des maladies de l'oreille. Oct. 1888.

2) Mikroorganismen im Secret der Otitis med. acut. Prager med. Wochenschrift 1887. Nr. 27. Weitere Mittheilungen über das Vorkommen von Mikroorganismen im Secret der Otit. med. Ebenda. 1888. Nr. 8. Der eiterbildende Kettencoccus bei Otit. med. Ebenda. 1888. Nr. 20 u. 21. Neue Fälle von genuiner acuter Mittelohrentzündung u. s. w. Ebenda. 1889. Nr. 6—12.

3) Bacteriologisches über Otitis med. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVI. Bd. S. 223.

4) Abcès souspériostique à pneumocoques. Gaz. hebdomad. 20. Août. 1890.

artigen Aufenthaltsstätten kennen gelernt hat, nicht mehr mit Ernst streitig gemacht werden.

Was zunächst seine Beziehungen zur genuinen Lungenentzündung anbetrifft, so muss ich zugestehen, dass ich ihn in allen darauf untersuchten Fällen sowohl in vivo, als in cadavere getroffen habe, eigentlich gegen mein Erwarten. Eine besonders reiche Ausbeute an dem lanzettförmigen Diplococcus gab mir die Influenza-Epidemie im December 1889 und Januar 1890. Massenhaft befand er sich im Sputum der Influenzakranken. In sämmtlichen Folgekrankheiten und Complicationen der Grippe, die ich bacteriologisch erforschte, wuchs mit einer einzigen Ausnahme auf den Platten der erwähnte Microorganismus.

In rein eitrigen Processen fand er sich aber auch häufig genug und in dieser Hinsicht vermag ich die Beobachtungen anderer Autoren an anderen Orten nur ganz und voll zu bestätigen. Leyden und Fränkel[1]) sahen wohl als die Ersten einen Fall von pneumokokkischer eitriger Periostitis nach einer Lungenentzündung auftreten. Netter und Mariage[2]) beschrieben dann 2 Fälle von subcutaner Fractur, die im Verlauf einer Lungenentzündung durch Pneumoniekokkeninvasion vereiterten. Arthritis suppurativa mit Diploc. pneum. Fränkel ist beobachtet von Foa und Uffreduzzi[3]), Monti[4]), Weichselbaum[5]), Guarnieri[6]), Orthmann und Samter[7]), Hautabscesse von Hägler[8]), Testi[9]), Orthmann und Samter[7]). Testi berichtet ferner über 2 Fälle von doppelseitiger eitriger Parotitis, die kurze Zeit vor der Krise bei croupöser Pneumonie entstanden waren, bei welcher er aus dem Eiter ebenso wie aus dem Lungensaft nur den Dipl. pneum. Fränkel züchten konnte. Ducrey[10]) veröffentlichte erst kürzlich eine ganz analoge Krankengeschichte.

1) Einige bemerkenswerthe Fälle infectiöser Erkrankungen. Charité-Annalen 1885.

2) Note sur 2 cas de suppurations osseuses à la suite de fractures non compliquées de plaie. Soc. de biol. 7. juin 1890.

3) Sull' étiologia della meningitide cerebrospin. epid. Arch. p. l. scienc. med. 1887. Vol. XI. No. 19.

4) Sull' étiologia del reumatism. artic. acut. Riform. med. 1889. No. 54.

5) Ueber seltenere Localisationen des pneumonischen Virus. Wiener klin. Wochenschr. 1888. Nr. 28—32.

6) Studi sull' étiologia della Polmonite. Atti della R. acad. di Roma. 1888. Vol. IV. Ser. II.

7) Beiträge zur Localisation des Diploc. pneum. Virch. Archiv. 1890.

8) Zur pyogenen Eigenschaft des Pneumococcus. Fortschritte der Medicin. VIII. Bd. Nr. 10.

9) Parotite in seguito del polmonite. Riform. med. 1889. No. 260 und Di una varissima complicazione del pneumonite fibrinosa. Ibid. No. 251 u. 282.

10) Parotitide à pneumocoques. Gazette hebdomadaire 1891. No. 5.

gewesen, dieselben über die erste Generation hinaus weiter zu züchten. In hängenden Tropfen und Deckgläschenpräparaten präsentirten sich die Kokken in Ketten bis zu 30 Einzelindividuen. Die kettenförmigen Verbände waren weder stark gekrümmt, noch in einander verschlungen, sondern verblieben mehr oder weniger gerade gestreckt. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass es sich hier um den Fränkel'schen Coccus gehandelt habe, denn es ist ja bekannt, dass derselbe sehr oft, besonders in geschwächtem Zustand, Streptokokkenform annimmt. Ich wusste jedoch damals noch nicht, dass die abgeschwächten Pneumoniediplokokken nur sehr schwer und kümmerlich weiter fortkommen, wenn man sie erst nach 48 Stunden auf neue Nährböden überimpft. Man muss die Platten schon nach 24 Stunden verarbeiten, um weitere Generationen zu bekommen, ein Umstand, worauf Bordoni-Uffreduzzi und Gradenigo[1]) mit Recht aufmerksam machen. Ich hatte aber damals noch von früher her die Gewohnheit, meine Agarplatten erst nach 2 Tagen zu besehen.

Im dritten und letzten Falle beobachtete ich diese Vorsichtsmaassregeln. Die Culturen ergaben neben Staphyl. pyog. alb. virulente lanzettförmige Diplokokken, welche Mäuse und junge Meerschweinchen unter dem bekannten Bild der Septicämie in 24—48 Stunden tödteten. Die Bacteriologie der croupösen Conjunctivitis ist nur wenig bearbeitet. Fage[2]) fand in dem Belag einer pseudomembranösen Bindehautentzündung Streptokokken, welche er für Streptoc. pyog. hält, zusammen mit Staphyl. pyog. alb.

Jedenfalls stimmt das klinische Bild der Conjunctivitis crouposa gut mit den Lebenseigenschaften des Pneumoniediplococcus überein. Es ist eine ansteckende, zu gewissen Zeiten in Form von richtigen Epidemien auftretende Erkrankung, im Allgemeinen von günstiger Prognose und kurzer Dauer. Allerdings müssen wir zugeben, dass es auch Formen giebt, die länger andauern und prognostisch nicht so günstig zu beurtheilen sind. Ob dieselben durch virulentere Pneumoniekokken oder durch andere Mikroorganismen bedingt werden, ist eine Frage, welche wir zur Zeit noch nicht entscheiden können. Wichtig kann die bacteriologische Untersuchung bei Conjunctivitis crouposa werden in zweifelhaften Fällen, wenn es sich darum handelt, die Diagnose zu stellen, ob man eine richtige diph-

1) Ueber die Aetiologie der Otitis media. Nachtrag. Centralbl. f. Bact. 1890. VII. Bd. S. 695.

2) Conjunctivite pseudomembraneuse. Archives d'ophthalmologie. Tome XI. No. 1. 1891. p. 52.

theritische oder ob man eine croupöse Entzündung des Auges vor sich hat.

Eine andere bedeutungsvolle Eigenschaft, die der Fränkel'sche Coccus in weniger virulentem Zustand sich bisweilen erwirbt, besteht in einer grösseren Anpassungsfähigkeit an Nährböden, auf denen er sonst nicht gedeiht: ich meine sein Fortkommen auf Gelatine bei Zimmertemperatur. Bordoni-Uffreduzzi und Gradenigo (l. c.) beobachteten diese Eigenthümlichkeit bei ihren Kokken, die von Otitis media herrührten.

Auch ich hatte es in einem Fall von Mittelohrentzündung mit nachfolgender tödtlicher Meningitis mit solch abgeschwächten Pneumoniediplokokken zu thun (Levy und Schrader, l. c.).

Ich habe sie seinerzeit als eine neue Form, als eine Art Uebergangsform zwischen den Diplokokken der Pneumonie und den Eiterkokken beschrieben.

Diplococcus pneumoniae Friedländer.

Den Pneumoniemicrococcus Friedländer habe ich weder aus pneumonischen Infiltraten und Exsudaten, noch sonst aus eitrigen Processen gewinnen können. Derselbe scheint für Strassburg ein seltener Gast zu sein.

Micrococcus tetragenus.

Am Schlusse der Aufzählung der pyogenen Kokken wäre noch ein ebenfalls sehr seltenes Mikrobion anzuführen, nämlich der Micrococcus tetragenus. Dieser von Gaffky [1]) entdeckte Microorganismus gehört zu den Tafelkokken; in seinem culturellen Verhalten ähnelt er etwas dem Friedländer. Für Mäuse und Meerschweinchen ist er pathogen. Gaffky fand ihn in der Wandung phthisischer Cavernen, seltener im Sputum gesunder Menschen, 1 mal in einer eitrigen Mittelohrentzündung, welche zur Abscessbildung des Processus mastoideus geführt hatte. Park [2]) traf denselben im entleerten Eiter einer von einem kranken Zahn ausgehenden Phlegmone neben den bekannten Staphylokokken; Vangel [3]) in dem Secret eines tuberculösen

1) Klinische, experimentelle und botanische Studien über die Bedeutung des Torfmulls als Verbandmittel von Neuber, Gaffky und Prahl. Langenbeck's Archiv. XXVIII. Bd.

2) Peculiar abscess, pus from which contained the micrococcus tetragenus. Med. New. 1888. No. 36.

3) Micrococcus tetragenus in einem Nasengeschwür. Pester med. chirurg. Presse. 1888. Nr. 36.

gewesen, dieselben über die erste Generation hinaus weiter zu züchten. In hängenden Tropfen und Deckgläschenpräparaten präsentirten sich die Kokken in Ketten bis zu 30 Einzelindividuen. Die kettenförmigen Verbände waren weder stark gekrümmt, noch in einander verschlungen, sondern verblieben mehr oder weniger gerade gestreckt. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass es sich hier um den Fränkel'schen Coccus gehandelt habe, denn es ist ja bekannt, dass derselbe sehr oft, besonders in geschwächtem Zustand, Streptokokkenform annimmt. Ich wusste jedoch damals noch nicht, dass die abgeschwächten Pneumoniediplokokken nur sehr schwer und kümmerlich weiter fortkommen, wenn man sie erst nach 48 Stunden auf neue Nährböden überimpft. Man muss die Platten schon nach 24 Stunden verarbeiten, um weitere Generationen zu bekommen, ein Umstand, worauf Bordoni-Uffreduzzi und Gradenigo[1]) mit Recht aufmerksam machen. Ich hatte aber damals noch von früher her die Gewohnheit, meine Agarplatten erst nach 2 Tagen zu besehen.

Im dritten und letzten Falle beobachtete ich diese Vorsichstsmaassregeln. Die Culturen ergaben neben Staphyl. pyog. alb. virulente lanzettförmige Diplokokken, welche Mäuse und junge Meerschweinchen unter dem bekannten Bild der Septicämie in 24—48 Stunden tödteten. Die Bacteriologie der croupösen Conjunctivitis ist nur wenig bearbeitet. Fage[2]) fand in dem Belag einer pseudomembranösen Bindehautentzündung Streptokokken, welche er für Streptoc. pyog. hält, zusammen mit Staphyl. pyog. alb.

Jedenfalls stimmt das klinische Bild der Conjunctivitis crouposa gut mit den Lebenseigenschaften des Pneumoniediplococcus überein. Es ist eine ansteckende, zu gewissen Zeiten in Form von richtigen Epidemien auftretende Erkrankung, im Allgemeinen von günstiger Prognose und kurzer Dauer. Allerdings müssen wir zugeben, dass es auch Formen giebt, die länger andauern und prognostisch nicht so günstig zu beurtheilen sind. Ob dieselben durch virulentere Pneumoniekokken oder durch andere Mikroorganismen bedingt werden, ist eine Frage, welche wir zur Zeit noch nicht entscheiden können. Wichtig kann die bacteriologische Untersuchung bei Conjunctivitis crouposa werden in zweifelhaften Fällen, wenn es sich darum handelt, die Diagnose zu stellen, ob man eine richtige diph-

1) Ueber die Aetiologie der Otitis media. Nachtrag. Centralbl. f. Bact. 1890. VII. Bd. S. 695.

2) Conjunctivite pseudomembraneuse. Archives d'ophthalmologie. Tome XI. No. 1. 1891. p. 52.

suchungen Roux[1]), L. W. Orlow[2]), Valentini[3]), Achalme[4]) und Raymond[5]).

Die vorliegenden Befunde schlossen aber allerdings die Möglichkeit nicht aus, dass man eine Mischaffection in derartigen Processen vor sich habe, dass neben den Typhusbacillen früher richtige Eiterkokken im Eiter sich befunden hätten, die dann zur Zeit der Eröffnung der Abscesse abgestorben gewesen seien. Dieser Einwand wurde auch in der That von verschiedener Seite, besonders von Baumgarten, gemacht; derselbe ist jedoch nicht mehr stichhaltig, da K. Orloff[6]) auf dem Wege des Experiments streng nachgewiesen, dass Einspritzungen von Typhusculturen in verschiedene Gewebe, Gelenke, Muskeln u. s. w. Rundzelleninfiltration und Eiterung hervorrufen.

Das will jedoch nicht bedeuten, dass alle bei Typhus abdominalis auftretenden eitrigen Complicationen dem specifischen Bacillus zuzuschreiben seien. Eine solche Annahme wäre entschieden zu weit gehend, würde den thatsächlichen Verhältnissen keineswegs entsprechen. In vielen Fällen hat man es mit Secundärinfectionen zu thun. Dies gilt besonders für die complicirende Otitis media. Ich verfüge über 3 derartige Fälle, in denen ich das Mittelohrsecret möglichst frisch verarbeiten konnte und das Resultat war für alle 3 der Staphyl. pyog. alb.

Derselbe Microorganismus war auch in dem Exsudat zweier meiner serösen Pleuritiden anwesend, die bei 2 Kranken mit schwerem Abdominaltyphus im Laufe der 3. Krankheitswoche langsam sich entwickelt hatten.

Bacillus pyocyaneus.

Der früher als ganz unschuldiger Saprophyt des blauen Eiters betrachtete Bacillus pyocyaneus wurde von Ledderhose[7]) als ein

1) Le bacille d'Eberth est pyogène. Lyon médical. 1888. No. 26.

2) Wie lange können Typhusbacillen im Menschenkörper ihre Lebensfähigkeit bewahren? Wratsch 1889. S. 1079.

3) Beitrag zur Pathogenese des Typhusbacillus. Berliner klin. Wochenschr. 1889. Nr. 17.

4) Periostite suppurée consécutive à une fièvre typhoide. Semaine médicale 1890. No. 27.

5) Société médicale des hôpitaux de Paris. Séance 20. II. 1891, in Semaine médicale.

6) Ueber die eitererzeugende Eigenschaft des Typhusbacillus. Wratsch 1889. S. 4, 5 u. 6.

7) Ueber den blauen Eiter. Tageblatt der 60. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. Wiesbaden 1887.

Nasengeschwürs, und Steinhaus[1]) in dem Inhalt eines Abscesses am Angulus mandibulae. Ferner fanden den Tetragenus öfters in Reincultur Karlinski[2]) und Kapper[3]), hauptsächlich in Abscessen, die von der Mundhöhle ausgingen.

Ich selbst erhielt ihn in Gemeinschaft mit Staphyloc. pyog. alb. aus einer Eiterung des Warzenfortsatzes nach Otitis media, die zur Trepanation des Processus geführt hatte. Die Erkrankung zeichnete sich durch einen eminent langsamen Verlauf aus; schliesslich kam aber doch eine vollständige Heilung zu Stande.

Pyogene Bacillen.

Nicht allein Kokken, auch Bacillen besitzen die Fähigkeit, Eiterung hervorzurufen. Bacillen, die früher als harmlose Saprophyten angesehen wurden, haben sich unter Umständen, unter gewissen Bedingungen als Eitererreger erwiesen; sonst pathogene Arten entwickeln bisweilen pyogene Eigenschaften. Vielleicht hat Steinhaus[4]) Recht, wenn er sagt, dass es möglicherweise richtiger wäre, über die Bedingungen der Pyogenität von Bacillen im Allgemeinen zu reden, als über specifisch pyogene Mikroorganismen. Das thatsächliche Material weist uns entschieden auf eine derartige Fragestellung hin, darin kann man Steinhaus nur beipflichten.

Ich beabsichtige in Folgendem die Literatur, soweit es nöthig, ausführlich zu besprechen: einmal weil der Gegenstand nur wenig bearbeitet, und dann, weil diese Mikroorganismen noch nicht allgemein als Pyogenetici anerkannt sind.

Bacillus des Abdominaltyphus.

Der Bacillus des Abdominaltyphus wurde von vielen Autoren als die ätiologische Ursache mancher an den Verlauf des Typhus sich anschliessender Eiterungen angesehen. So vermuthete in ihm den Eitererreger Ebermayer[5]) bei Periostitis typhosa. Zu demselben Schlusse kamen auf Grund ihrer bacteriologischen Unter-

1) Zur Aetiologie der Eiterung. Zeitschrift für Hygiene. V. Bd. 1889. S. 518.

2) Statistischer Beitrag zur Kenntniss des Eiterungserreger beim Menschen. Centralbl. f. Bact. 1890. VII. Bd. S. 113.

3) Ein Beitrag zur Aetiologie der Eiterung. Wiener medicinische Presse. 1890 Nr. 27.

4) Die Aetiologie der acuten Eiterungen. Leipzig 1889. S. 113.

5) Inaugural-Dissertation. Kiel 1888.

suchungen Roux[1]), L. W. Orlow[2]), Valentini[3]), Achalme[4]) und Raymond[5]).

Die vorliegenden Befunde schlossen aber allerdings die Möglichkeit nicht aus, dass man eine Mischaffection in derartigen Processen vor sich habe, dass neben den Typhusbacillen früher richtige Eiterkokken im Eiter sich befunden hätten, die dann zur Zeit der Eröffnung der Abscesse abgestorben gewesen seien. Dieser Einwand wurde auch in der That von verschiedener Seite, besonders von Baumgarten, gemacht; derselbe ist jedoch nicht mehr stichhaltig, da K. Orloff[6]) auf dem Wege des Experiments streng nachgewiesen, dass Einspritzungen von Typhusculturen in verschiedene Gewebe, Gelenke, Muskeln u. s. w. Rundzelleninfiltration und Eiterung hervorrufen.

Das will jedoch nicht bedeuten, dass alle bei Typhus abdominalis auftretenden eitrigen Complicationen dem specifischen Bacillus zuzuschreiben seien. Eine solche Annahme wäre entschieden zu weit gehend, würde den thatsächlichen Verhältnissen keineswegs entsprechen. In vielen Fällen hat man es mit Secundärinfectionen zu thun. Dies gilt besonders für die complicirende Otitis media. Ich verfüge über 3 derartige Fälle, in denen ich das Mittelohrsecret möglichst frisch verarbeiten konnte und das Resultat war für alle 3 der Staphyl. pyog. alb.

Derselbe Microorganismus war auch in dem Exsudat zweier meiner serösen Pleuritiden anwesend, die bei 2 Kranken mit schwerem Abdominaltyphus im Laufe der 3. Krankheitswoche langsam sich entwickelt hatten.

Bacillus pyocyaneus.

Der früher als ganz unschuldiger Saprophyt des blauen Eiters betrachtete Bacillus pyocyaneus wurde von Ledderhose[7]) als ein

1) Le bacille d'Eberth est pyogène. Lyon médical. 1888. No. 26.

2) Wie lange können Typhusbacillen im Menschenkörper ihre Lebensfähigkeit bewahren? Wratsch 1889. S. 1079.

3) Beitrag zur Pathogenese des Typhusbacillus. Berliner klin. Wochenschr. 1889. Nr. 17.

4) Periostite suppurée consécutive à une fièvre typhoide. Semaine médicale 1890. No. 27.

5) Société médicale des hôpitaux de Paris. Séance 20. II. 1891, in Semaine médicale.

6) Ueber die eitererzeugende Eigenschaft des Typhusbacillus. Wratsch 1889. S. 4, 5 u. 6.

7) Ueber den blauen Eiter. Tageblatt der 60. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. Wiesbaden 1887.

für Meerschweinchen und Kaninchen stark pathogener Microorganismus erkannt. Diese Thatsache wurde bald darauf von Pawlowsky [1]) bestätigt, und seither haben sich die Beobachtungen betreffs der Pathogenität des blauen Bacillus sehr gemehrt. Charrin [2]) unterwarf denselben später einer eingehenden Untersuchung. Als eines der wichtigsten Facta dieser Arbeit heben wir hervor, dass die Farbstoffbildung einem starken Wechsel unterworfen ist. Gessard [3]) macht in Bezug auf die Genese des Farbstoffs dieselben Angaben. Hiernach erscheint die Trennung des Bacillus in einen pyocyaneus und in einen pyofluorescens (Ledderhose) oder pyocyaneus α und β (Ernst) nicht mehr erlaubt.

Fälle von Allgemeininfection beim Menschen mit Bacillus pyocyaneus sind in der letzten Zeit von Ehlers [4]), Neumann [5]) und Oettinger [6]) beschrieben. Charakteristisch soll für die Erkrankung sein: allgemeine Symptome mit heftigem Fieber, Abfall des letzteren mit dem Ausbruch eines Exanthems, das aus grossen Blasen besteht, die auf einer infiltrirten Unterlage sich erheben und sich später mit blutigem Inhalt füllen.

Bacillus pyogenes foetidus.

Der Bacillus pyogenes foetidus, den Passet [7]) zuerst aus einem jauchigen Abscess der Analgegend isolirte, wird von Baumgarten [8]) bis auf Weiteres nicht in die Reihe der wohllegitimirten Eiterungsmikroorganismen aufgenommen. Während der Bacillus aber von Tilanus [9]), Fränkel und Sänger [10]) immer nur in Gesellschaft des Staphyloc. pyog. aur. angetroffen wurde, züchteten ihn Karlinski [11])

---

1) Beiträge zur Aetiologie und Entstehung der acuten Peritonitis. Centralbl. f. Chirurgie. 1887. Nr. 48.

2) La maladie pyocyanique. Paris 1889.

3) Nouvelles recherches sur le microbe pyocyanique. Annales de l'Institut Pasteur. 1890. No. 2. p. 88.

4) Hospitals Tidende de Copenhague. Mai 1890.

5) Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1889—1890. S. 244.

6) Un cas de maladie pyocyanique chez l'homme. Semaine médicale. 1890 No. 46.

7) Untersuchungen über die Aetiologie der eitrigen Phlegmone. 1885. S. 51.

8) Lehrbuch der pathol. Mykologie. II. Bd. S. 504.

9) Untersuchungen über Mikroorganismen in einigen chirurgischen Krankheiten. Referat. Centralbl. f. Chirurgie. 1886. Nr. 13.

10) Baumgarten's Lehrbuch. S. 504.

11) Statistischer Beitrag zur Kenntniss der Eitererreger. Centralbl. f. Bact. 1890. Nr. 4.

und Krynski[1]) in zusammen 4 Fällen in Reincultur. Krynski kommt ausserdem auf Grund seiner Thierversuche zu dem Resultat, dass der Pyogenes foetidus auch in gesunden Geweben Eiterung zu erzeugen vermag.

Bacillus der eitrigen Meningitis (Neumann-Schäffer).

Der von Neumann und Schäffer[2]) aus dem eitrigen Exsudat einer genuinen primären Meningitis gewonnene Bacillus gehört entschieden ebenfalls zu den pyogenen Organismen, da er bei Thieren mit grosser Regelmässigkeit Abscesse hervorruft. Seinem morphologischen und culturellen Verhalten nach ist er dem Bacillus typhi abdominalis sehr ähnlich. Ein Unterschied besteht nur im Wachsthum auf Kartoffeln, auf welchen er einen grau-weissen Belag bildet. Wiedergefunden wurde der Neumann-Schäffer'sche Bacillus, und zwar gleichfalls bei Meningitis von Netter[3]).

Bacillus bei Otitis media nach Cholesteatom.

Ich habe vor 1 Jahr einen patho- und pyogenen Bacillus gefunden[4]), der, wie es scheint, noch nicht beschrieben war. Ich erhielt ihn bei einem Fall von Otitis media nach Cholesteatom, und zwar sowohl aus dem Secret des Mittelohrs, als auch aus dem Eiter des Proc. mast. und aus dem Blute intra vitam. Der betreffende Patient ging an Sinusthrombose und an typischer Pyämie zu Grunde.

Der Bacillus 1,4—1,5 μ lang bildet auf der Gelatine oberflächliche, unregelmässig begrenzte grauweisse, ziemlich grosse Colonien. Die Gelatine wird verflüssigt. In Agarstrichculturen wird bald die ganze Oberfläche von einem schmutzig grauen Rasen überzogen. Pathogen ist der Bacillus in hohem Maasse für weisse Mäuse. Meerschweinchen erweisen sich refractär. Kaninchen ins Auge eingebracht, erregt er heftige Iritis mit hinteren Synechien, später Vereiterung des Glaskörpers. Im Eiter waren die Bacillen in Reincultur vorhanden.

Ich nehme deshalb keinen Anstand, in dem von mir gefundenen Microorganismus die Ursache der Pyämie zu sehen. Wenn auch im Secret des Mittelohrs in verschwindend kleiner Anzahl Staphylo-

1) Ueber die Ursachen acut eitriger Entzündungen. Polnisch. (Referat.) Centralblatt f. allgem. Pathologie. I. Bd. 1890. S. 744.

2) Zur Aetiologie der eitrigen Meningitis. Virchow's Archiv. 109. Bd. S. 477.

3) Le Pneumocoque. p. 32.

4) E. Levy, Zur Aetiologie der pyämischen Erkrankungsprocesse. Centralblatt f. klin. Med. 1890. Nr. 4.

kokken sich vorfanden, so muss doch der Nachweis der Bacillen im circulirenden Blut meines Erachtens den Ausschlag geben.

Endocarditisbacillen.

In diese Besprechung müssen auch die von Weichselbaum[1]) bei Endocarditis beschriebenen Bacillen hereingezogen werden. Es sind dies der Bac. endocarditidis griseus und der Bac. endocarditidis capsulatus. Der erstere, dem Diplobacillus pneumoniae Friedländer etwas ähnlich, von dem er sich jedoch durch seine grauweisse Farbe unterscheidet, ruft bei Kaninchen und Mäusen locale Entzündungen und Eiterungen hervor; der zweite (capsulatus), mikroskopisch an die Pneumoniekokken erinnernd, erwies sich in demselben Maasse für Kaninchen pathogen.

Ein anderer von Gilbert und Lion[2]) bei einem Fall von maligner Endocarditis cultivirter Bacillus hatte im Thierexperiment bisweilen pyogene Wirkung. Viele der damit geimpften Kaninchen erlagen offenbar einer wohl ausgebildeten Pyämie mit Eiterherdenbefund in der Leber.

Ob die von Babes und Eremia[3]) isolirten 4 neuen Arten exquisit septicämischer Bacillen hierher gehören, ist wohl mehr wie wahrscheinlich. Leider stand mir die Originalabhandlung nicht zu Gebote.

Bacterium coli commune (Escherich).

Sicher phlogogen, wenigstens facultativ phlogogen ist das Bacterium coli commune Escherich, welches noch vor Kurzem als eine für den Menschen ganz unschuldige Art betrachtet worden ist. Im ganzen Verlauf des Intestinaltractus, von dem Munde bis zum After, vegetirt, wie aus den Arbeiten von Escherich[4]) und Vignal[5]) hervorgeht, dieses Bacterium. Laruelle[6]) hat zuerst wohl auf

1) Beiträge zur Aetiologie und pathologischen Anatomie der Endocarditis. Ziegler's Beiträge. IV. Bd. 1888. S. 127—222.

2) Deuxième note sur un microbe trouvé dans un cas d'endocardite infectieuse. Compt. rend. de la Soc. de biol. 1889. p. 21.

3) Notes sur quelques microbes pathogènes de l'homme. Progrès médical Roumain. 1889. No. 12.

4) Die Darmbacterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung. Stuttgart 1886.

5) Recherches sur les microorganismes de la bouche. Arch. de physiol. norm. et path. 3 série. Tome VIII. 1886 und Recherches sur les microorganismes des matières fécales. Ibidem. Tome X. 1887.

6) Etude bactériologique sur les péritonites par perforation. La Cellule. Tome V. Fasc. 1. 1889.

seine Bedeutung als für den Menschen unter Umständen pathogenen Pilz hingewiesen. In 2 Fällen von incarcerirten gangränösen Hernien mit consecutiver Peritonitis züchtete er das Bacterium coli commune aus dem peritonealen Exsudat und aus dem Blut. Er hält dasselbe für die ätiologische Ursache der Bauchfellentzündung und beweist seine Anschauung durch Thierversuche. Eine einfache Injection der Bacillen ins Peritoneum lässt einen Theil der Thiere ohne das Zustandekommen einer Peritonitis zu Grunde gehen, ein Theil erholt sich wieder. Wird aber zu gleicher Zeit sterilisirter Darminhalt oder Galle mit eingespritzt, so entsteht eine heftige Bauchfellentzündung. Höchst wahrscheinlich hatten auch Netter und Martha[1]) das Bact. col. com. unter Händen in ihrer Beobachtung von Leberabscess, der an eine Cholelithiasis sich angeschlossen hatte und mit Endocarditis complicirt war. In dem Eiter der Leberherde und in den Klappenauflagerungen fand sich in mikroskopischer Reincultur ein Bacillus, der seinem ganzen morphologischen und tinctoriellen Verhalten nach mit dem Escherich übereinstimmt. Leider haben Netter und Martha es verabsäumt, Culturen anzulegen.

Gilbert und Girode[2]) war es vorbehalten, in aller Strenge die Anwesenheit des Bact. coli com. in 2 Fällen von Empyem der Gallenblase nach chronischer Gallensteinkrankheit zu beweisen. Charrin und Roger[3]), die anfangs eine andere Bacterienspecies bei einem ganz ähnlichen Krankheitsfall beobachtet zu haben glaubten, sahen nach fortgesetzten Culturversuchen ein, dass auch sie das Bact. coli com. aufgefunden hatten. Ausserdem waren sie in der Lage, mit dem Bacillus bei Kaninchen eine experimentelle suppurative Angiocholitis zu erhalten.

Veillon und Jeille[4]) erhielten aus einem dysenterischen Leberabscess, in welchem eine erste Untersuchung ein negatives Resultat geliefert hatte, das Bact. coli com., und zwar ohne jede Beimischung. Sie nehmen — und wohl mit Recht — an, dass dasselbe erst secundär eingewandert sei und dass es vielleicht die Heilung des Abscesses verzögert habe.

Dass auch Allgemeininfection durch das Bact. coli commune her-

---

1) De l'endocardite végétante ulcéreuse dans les affections des voies biliaires. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1886. No. 5. p. 106.

2) Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires. Bulletin soc. de Biologie. 27. Déc. 1890.

3) Angiocholites microbiennes expérimentales. Ibidem. 21. Fév. 1891.

4) Bullet. soc. de Biol. 10. I. 1891. Semaine médicale.

vorgerufen werden kann, geht aus der Mittheilung von Wyss[1]) hervor.

Ein 5 monatliches, mit angeborenen Contracturen beider Beine behaftetes Kind ging unerwartet zu Grunde. Die Autopsie ergab: Erheblicher Milztumor, Schwellung und Ekchymosirung der Peyer'schen Plaques, Schwellung der Solitärfollikel im Dickdarm, sowie der Mesenterial- und Mesocolondrüsen. Von der Milz wurde abgeimpft und auf den Platten zeigte sich das Bact. coli com. Es gelang auch, die Bacillen in Schnitten aus den Organen des Kindes darzustellen.

Mir selbst ist es geglückt, 4 mal das Bacterium Escherich in entzündlichen Processen des Menschen aufzufinden (3 mal gemeinschaftlich mit F. Fischer). In 2 Fällen handelte es sich um Patienten mit eingeklemmten, gangränösen Hernien, die beide infolge von Peritonitis und Bronchopneumonie starben. Aus dem Bruchwasser intra vitam während der Herniotomie gewonnen, aus den peritonitischen Belägen und aus den bronchopneumonischen Herden entwickelte sich der Escherich'sche Bacillus, in dem einen Fall allerdings mit Ausnahme der Producte der Bauchfellentzündung in Mischinfection mit Staphyl. pyog. alb. Der 3. Fall ist besonders interessant. Er betrifft eine Lymphangitis der oberen Extremität bei einer Matratzenmacherin. Es wurde zwecks der bacteriologischen und mikroskopischen Untersuchung ein Stück des entzündeten Lymphgefässes excidirt und das Ergebniss war: das Bacterium coli commune. Die Bacillen befanden sich in den mikroskopischen Präparaten im Innern des afficirten Lymphstranges.

Im 4. Fall handelte es sich um eine Patientin mit Leberabscess infolge von alter Cholelithiasis.

B. C., 48 Jahre alt, Ehefrau. Anamnestisch waren mehrere Gallensteinkolikanfälle zugegeben worden, so dass bei dem bestehenden Icterus und auf Grund der Angabe, dass der Erkrankung ein Schüttelfrost vorausgegangen sei, bei ihrem Eintritt in die medicinische Klinik wiederum ein derartiger Kolikanfall angenommen wurde. Man kam jedoch bald von dieser Diagnose zurück. Das Fieber nahm, statt zurückzugehen, einen stark intermittirenden Typus an — abendliche Exacerbationen mit Schüttelfrost bis 40,4 und morgendliche Remissionen bis 36. Rechts hinten unten entwickelte sich langsam ein pleuritisches Exsudat, das, wie die Probepunction ergab, aus einer etwas trüben Flüssigkeit bestand. Es wurde demgemäss die Diagnose jetzt auf Leberabscess nach Cholelithiasis gestellt. Und in der That gelang es Herrn Prof. Naunyn, nach zahlreichen vergeblichen Probepunctionen den Abscess im 8. Intercostalraum in der vorderen Axillarlinie zu treffen.

---

1) Bact. col. com. als pathog. Microorganismus für den Menschen. Verhandlungen der Gesellschaft für Kinderheilkunde. VII. Bd. S. 148.

Die Patientin wurde darauf in die chirurgische Klinik behufs Operation transferirt. Sie verfiel jedoch sehr bald in eine solche Schwäche, dass an ein operatives Eingreifen nicht mehr gedacht werden konnte.

Exitus letalis 2 Tage später.

Bei der Autopsie wurden zunächst alte Veränderungen der Leber syphilitischer Natur constatirt; Cholelithiasis, Angiocholitis, der diagnosticirte grosse und viele kleine Leberabscesse. Rechtsseitige seröse Pleuritis. Schon während des Lebens der Patientin waren mit dem Blut, der pleuritischen Flüssigkeit und dem Probepunctionseiter Culturen angelegt worden. Während aber die Platten, welche mit dem Blut und dem pleuritischen Erguss gegossen waren, steril blieben, wuchs auf den Platten, welche dem Eiter angehörten, in typischen Culturen das Bacterium coli commune Escherich.

Wie wir also sehen, geht aus allen diesen Beobachtungen zur Genüge hervor, dass das Bact. coli commune alle möglichen Entzündungsformen im Gefolge haben kann: bald einfache Eiterungen, bald Entzündung der serösen Häute, bald Allgemeininfection und schliesslich sogar Lymphangitis.

Es steht, was die Mannigfaltigkeit der Processe anbetrifft, in welchen es gefunden wurde, in nichts den pyogenen Kokken nach und es ist kein Grund vorhanden, es mit diesen nicht auf dieselbe Stufe zu stellen. Eine grosse, bis vor Kurzem nicht geahnte Rolle spielt dieses Bacterium offenbar bei den Affectionen, die in der Nähe des Darms sich abspielen, bei den Affectionen der Gallengänge und der Leber.

Bacillen bei Gallenblasenempyem.

Dem Bact. coli com. sehr nahestehend, doch nicht mit demselben identisch ist der von Naunyn[1]) in einem Hydrops der Gallenblase gefundene Bacillus. Derselbe ist 1,2—1,25 μ lang und ziemlich lebhaft beweglich.

Anordnung für gewöhnlich in Diploform. Sein hauptsächliches Unterscheidungsmerkmal von Escherich besteht darin, dass er auf Kartoffeln nicht in gelben, sondern in schmutzig grauen Rasen wächst. Der Naunyn'sche Bacillus ist sehr pathogen für weisse Mäuse und Hunde. Bei letzteren konnten nach Unterbindung des Choledochus und Injection in die Gallenblase Angiocholitis, Leberabscesse, seropurulente Peritonitis und Allgemeininfection hervorgebracht werden. In allen diesen Producten und im Blute befanden sich massenhaft die Bacillen. Die weissen Mäuse erliegen einer subcutanen oder intraperitonealen Inoculation sehr rasch, nach 24—36 Stunden.

---

1) Ueber das Vorkommen von Spaltpilzen in der Gallenblase. Naturwissenschaftl. med. Verein zu Strassburg 16. Jan. 1891. Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 5.

Bacillen bei purulenter Cystitis.

Die im Urin bei acuter, besonders purulenter Cystitis von Clado[1]), Halle[2]), Krogius[3]) und Schnitzler[4]) beobachteten Bacillen entfalten ihrerseits auch pyogene Wirkung.

Anaërobe eiterungserregende Bacillen.

Seltene Vorkommnisse bei reinen Eiterungen stellen die Befunde von anaëroben Mikroorganismen dar. Es sei mir daher gestattet, auf 2 anaërobe Bacterienarten, die ich im letzten Winter von 2 Kranken der chirurgischen Klinik gewinnen konnte, etwas näher einzugehen.

Der erste Fall wird gleichzeitig seines klinischen Interesses halber im Deutschen Archiv für klinische Chirurgie publicirt.

Bei einer 37jährigen Frau hatte sich langsam nach ihrem 3. Wochenbett ein grosser rechtsseitiger Becken-Oberschenkelabscess entwickelt, der seinen Ausgang von einer rechtsseitigen puerperalen Parametritis genommen hatte. Bei der Aufnahme konnte mit Leichtigkeit aus den physikalischen Symptomen, tympanitischem Schall über dem Tumor bei der Percussion, Quatschen bei der Palpation, festgestellt werden, dass ein gashaltiger Abscess vorliegen musste. Es bestand sehr hohes Fieber, die Frau war sehr elend und heruntergekommen, so dass mit der Operation nicht lange gezögert werden durfte. Nach vorausgegangener Punction mit ausgekochtem Troicart Eröffnung des Abscesses unter dem Trochanter major. Das bei der Punction ausströmende Gas wurde von Herrn Prof. Hoppe-Seyler unter Quecksilber aufgefangen und einer Analyse unterworfen. Mit dem aseptisch gewonnenen Eiter wurden Platten angelegt, und zwar, da wir darauf gefasst sein mussten, Anaëroben vor uns zu haben, Agarröhrchenplatten nach Esmarch, die wir nach dem Erstarren mit sterilisirtem Agar-Agar ausfüllten, und Gelatineplatten, die wir mit Glimmertäfelchen bedeckten. Auf den Gelatineplatten gingen nur sehr spärliche Colonien von Streptoc. pyog. auf; in den Agarröhrchenplatten wuchsen daneben der Hauptsache nach Colonien, die sehr viel Aehnlichkeit hatten mit denen des Milzbrandbacillus. Dieselben bildeten ein granulirtes Gefüge, das umgeben war von einem Gewirr von feinen, mehrfach untereinander verschlungenen Fäden. Um jede Colonie sah man eine Vacuole, eine deutliche Gasblase. Hängender Tropfen und Deckgläschenpräparate zeigten kleine, feine, unbewegliche Bacillen, die in langen Ketten und Fäden bis zu 30 Gliedern und mehr angeordnet waren. Bei Anwendung der Gram'schen Methode blieben sie gefärbt.

1) Etude sur une bactérie septique de la vessie. Paris 1887.

2) Recherches bactér. sur un cas de fièvre urineuse. Bulletin de la Soc. anat. de Paris 1887. p. 610.

3) Sur un bacille pathogène trouvé dans les urines pathol. Semaine méd. 1890. No. 31.

4) Zur Aetiologie der acuten Cystitis. Centralbl. f. Bact. 1890. Nr. 25.

Diese Bacterien sind sehr kurzlebig. Es ist mir leider nicht gelungen, eine zweite Generation von ihnen zu erhalten, so dass von Thierversuchen zu meinem grossen Bedauern keine Rede sein konnte. Sie sind ferner obligate Anaëroben und kommen nur bei Körpertemperatur fort. Diesen Eigenschaften der Mikroorganismen entsprechend ist auch die Heilung des Abscesses ausserordentlich rasch vor sich gegangen. Schon beim ersten Verbandwechsel war die Secretion eine minimale und nach 3 Wochen wurde die Frau vollständig wiederhergestellt entlassen.

Die Untersuchung des Gases, die ich der Güte des Herrn Prof. Hoppe-Seyler verdanke, lieferte folgende Werthe:

47,845 Vol.-Proc. Kohlensäure,
20,134 Vol.-Proc. Wasserstoff,
32,021 Vol.-Proc. Stickstoff,
keinen Sauerstoff.

Nicht minder von Interesse ist der zweite Fall, dessen Krankengeschichte hier in aller Kürze folgen soll.

S. L., 34 Jahre alter, kräftig gebauter Mann, fiel am 17. Januar 1891 beim Fahren von Mistjauche von seinem Wagen, und zwar auf seinen linken Arm. Er bemerkte sofort, dass durch eine kleine, nicht sehr stark blutende Wunde eine Knochenspitze herausstand. Ein hinzugezogener Arzt reponirte nach Desinfection das Knochenende und legte einen gefensterten Gypsverband an. Nach 2 Tagen wurden die Schmerzen unerträglich, die Umgebung der Wunde schwoll an und es entleerte sich viel Eiter. Der behandelnde Arzt sah sich dadurch veranlasst, den Gypsverband abzunehmen und den Kranken der chirurgischen Universitätsklinik zu überweisen.

Bei der Aufnahme erscheinen Vorderarm und Handrücken stark geschwollen und geröthet, fühlen sich teigig an. 2 cm oberhalb des Handgelenks eine Fractur beider Vorderarmknochen. An der Ulnarseite eine tief eiternde Wunde, durch welche man beim Sondiren sofort auf die Spitzen der Fragmente kommt. Die phlegmonöse Entzündung reicht bis zur Hälfte des Vorderarms.

In Narkose wird die Wunde sofort erweitert und nach der Streckseite und nach Ulnarseite hin durchdrainirt. Multiple Incisionen am ganzen Vorderarm und Handrücken. Feuchter Carbolverband. — Suspension.

Den nächsten Tag Morgens 38,6, Abends 39,4 Temp. Patient klagt über sehr heftige Schmerzen. Verbandwechsel. Der Daumen und die Spitze des Zeigefingers erscheinen cyanotisch. Deutliches Emphysem des Handrückens. Crepitation. Starke Schwellung. Es wurden wieder multiple Incisionen gemacht; die aus den emphysematösen Partien aussickernde Flüssigkeit wird unter allen Cautelen bacteriologisch verarbeitet. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich immer mehr und mehr. Die Gangrän erstreckte sich bald über die ganze Hand. Fortwährend hohes Fieber. Patient entschliesst sich am 3. Tag nach der Aufnahme zur Amputation. Dieselbe wird bei Digitalcompression in der Mitte des Vorderarms vorgenommen. Offene Wundbehandlung.

Vom Tage der Operation an blieb das Fieber weg. Secundärnaht konnte jedoch nicht angelegt werden, da die Wunde anfangs noch mit einem verdächtigen Belag bedeckt erschien. Nach 1 Woche sieht der Amputationsstumpf ganz gut aus. Nach 4 Wochen wird Patient geheilt entlassen.

Die anatomische Untersuchung des amputirten Armes ergiebt eine Zerreissung der Art. radialis und eine Thrombosirung des Arcus volar. superfic.

Die Flüssigkeit, welche aus den emphysematösen Partien herrührte, hatte, wie gesagt, zu bacteriologischen Aussaaten gedient. Auch hier, wie in dem vorigen Fall waren Vorsichtsmaassregeln getroffen worden, damit die anaëroben Mikroorganismen, welche doch mit der allergrössten Wahrscheinlichkeit mit im Spiele waren, nicht übersehen werden konnten. Es wurden ebenfalls Agar- und Gelatineröhrchenplatten angefertigt, die mit sterilem flüssigen Agar-Agar, resp. Gelatine ausgefüllt wurden. Eine der Platten zeigte kein Wachsthum, auf den übrigen fünf entwickelten sich gasbildende Bacillen, und zwar in Reincultur ohne jegliche Beimischung.

Das äussere Ansehen, welches ein solches Rollröhrchen darbot, war ein höchst zierliches. In der Tiefe und an den Wandungen des Röhrchens präsentirten sich nach 24 Stunden bei Agar, nach 96 Stunden bei Gelatine die einzelnen Colonien stecknadelkopfgross, aussehend etwa wie feine Sagokörner. In der Umgebung jeder dieser Colonien weilten Gasblasen, die so reichlich producirt wurden, dass bald der ganze Nährboden davon durchsetzt war. Dadurch, dass die Gasblasen allmählich von den Colonien sich lostrennten und der Decke des Nährmediums sich näherten, rissen sie einzelne Organismen mit, die sich nun ihrerseits in dem Nährsubstrat weiter entwickelten. Auf diese Weise ging beinahe von jeder Colonie ein feiner weisser Streifen aus, der bis an die Oberfläche des Agars oder der Gelatine reichte, so dass das Aussehen der Cultur, wie gesagt, ein höchst eigenthümliches war. Dieser Microorganismus entwickelt sich aber nicht nur anaërob, sondern auch aërob, allerdings lange nicht in so ausgiebiger Weise, so dass er wohl zu den facultativen Aërobien gezählt werden muss. Die Gelatine wird nicht verflüssigt, selbst nach Monaten nicht.

Aërob gezüchtet wächst er auf Agarstrichcultur in einer kurzen, etwas erhabenen Säule von grauer Farbe. Auch auf Kartoffeln kommt er fort, jedoch etwas mühsam. Am besten gedeiht der Bacillus auf Traubenzucker enthaltenden Nährböden: 2 proc. Traubenzuckergelatine, Agar- oder Fleischbouillon. Die Gelatinestichcultur zeigt ein feines graues Band, welches gegen die Tiefe zu immer breiter wird und dort von zahlreichen Gasblasen umringt ist.

In Deckgläschenpräparaten erscheint dieses Mikrobion als ein kurzer dicker Bacillus, meistens in Diploform angeordnet. Länge des Diplobacillus 1,2—1,5 μ. Zuweilen bildet er schöne lange Kettenverbände. Die Ketten sind dann gewunden, in einander verschlungen, kurz stellen Figuren dar wie der Streptococcus pyogenes. Dieser Diplobacillus ist unbeweglich, nach Gram wird er nicht entfärbt. Er bildet deutlich Sporen, und zwar Endosporen. Er unterliegt jedoch rasch einer natürlichen Abschwächung, trotz 2tägigen Ueberimpfens verliert er nach 6 Wochen seine Virulenz.

Um festzustellen, welche Gase dieser neue Bacillus in Anaërobiose producirte, impfte ich ihn zunächst in Traubenzucker-Bouillonröhrchen (2 Proc.), die nach oben zu sich in einen dünneren Hals verengten. Nach der Beschickung wurde der Hals in eine rechtwinklig gebogene Capillare ausgezogen, das Röhrchen, während es in Wasser bei 38° eingetaucht war, mit der Luftpumpe vollständig luftleer ausgepumpt und die Capillare schnell mit dem Bunsen'schen Brenner zugeschmolzen. Nach beendeter Gasentwicklung (dieselbe dauerte 4 Tage bei 38° an) wurde das Gas unter Quecksilber in langem Eudiometerrohr aufgefangen.[1]) Ich gewann so aus 4 Röhrchen aus circa 25—30 ccm Bouillon 4 ccm Gas. In einem der Röhrchen bestand ein geringer positiver Druck. Die Gase wurden nunmehr einer quantitativen Analyse unterworfen und es ergab sich, in geraden Zahlen ausgedrückt, 54 Vol.-Proc. Kohlensäure, 11 Vol.-Proc. Ammoniak, 29 Vol.-Proc. Wasserstoff und 4—5 Vol.-Proc. Schwefelwasserstoff. Kohlenwasserstoffe wurden keine nachgewiesen. In der Bouillon war der Traubenzucker vollständig verschwunden; auch das Pepton war nur noch in ganz geringen Mengen vorhanden. Welche Stoffwechselproducte durch unseren Bacillus gebildet werden, insbesondere welche Zersetzungen das Eiweiss durch ihn eingeht, soll in einer weiteren Arbeit untersucht werden. Für diese Besprechung interessirt uns viel mehr seine gasbildende und pathologische Bedeutung. Die Infectiosität des Bacillus hängt sehr davon ab, ob er anaërob oder aërob gezüchtet wird. Anaërob ist er nämlich viel virulenter. Er erwies sich als pathogen in erster Linie für weisse Mäuse, die nach subcutaner Injection von ganz geringen Mengen im Verlauf von 36—48 Stunden zu Grunde gingen. In den Organen, im Blut findet sich massenhaft der Bacillus. Die Milz ist sehr

1) Diese Untersuchungen wurden im Laboratorium des Herrn Prof. Schmiedeberg ausgeführt, dem ich hierfür meinen besten Dank ausspreche. Herrn Assistenzarzt Dr. Poulson, der mir bei der Durchführung behülflich war, bin ich ebenfalls zu grossem Dank verpflichtet.

stark geschwollen. Bei den Mäusen, welche die Infection überstehen, bildet sich sehr häufig an der Injectionsstelle ein Abscess, mit zähem, etwas dickflüssigem Eiter angefüllt, welcher die Bacillen in grosser Masse enthält. Für Meerschweinchen ist er ebenfalls pathogen. Die Hälfte (6) meiner subcutan geimpften Thiere erlag ebenso, wie die Mäuse an Allgemeininfection. Die anderen wurden offenbar schwer krank, verhielten sich 2 Tage lang still, frassen nicht, erholten sich aber schliesslich doch wieder von dem Infect. Kaninchen ins Ohr injicirt, ruft der Bacillus eine teigige, starke Schwellung hervor; das Ohr ist lebhaft geröthet, fühlt sich heiss an, die Gefässe sind stark erweitert. Die Röthe schreitet langsam bis zur Ohrwurzel fort, um dort Halt zu machen. Der ganze Process, welcher offenbar das Bild einer beginnenden Phlegmone aufweist, bildet sich nach etwa 5 Tagen zurück. — Zur Eiterung kam es nie.

Einer Taube wurde zwecks anderer Untersuchungen eine minimale Menge des Bacillus in die eine Grosshirnhemisphäre eingeführt. Nach 4 Tagen erfolgte der Tod; an der Injectionsstelle fand sich ein kleiner, aber deutlicher Abscess. Aus dem Eiter dieses Abscesses und aus dem Herzblut der Taube konnten die Bacillen wieder in Reincultur erhalten werden. Sonst erwiesen sich die Tauben als refractär.

Alle meine Versuche bei den Thieren, Gasabscesse oder subcutanes Emphysem zu bekommen, blieben erfolglos. Ich ersparte mir keine Versuchsanordnung, unterband die zuführende Arterie, z. B. die Femoralis, brachte den Thieren Knochenbrüche bei — Alles war vergebens, Gas wollte sich keines bilden. — In dieser Beziehung war ich ebensowenig vom Glück begünstigt, wie Eisenlohr[1]), der mit seinen gasbildenden Bacillen, die aus einem Fall von Schleimhautemphysem stammten, gleichfalls es nicht zu Wege brachte, bei den Versuchsthieren Gasbildung zu erzeugen. Der Bacillus Eisenlohr's ist kein pathogener; die Thiere zeigten selbst nach starken Injectionen keinerlei Krankheitserscheinungen. Eine exacte chemische Analyse des von seinen Bacillen producirten Gases hat Eisenlohr nicht vorgenommen.

Genau untersucht sind dagegen von Nencki[2]), Nencki und Sieber[3]) die Gase, welche bei dem Wachsthum eines eminent patho-

1) Das interstitielle Emphysem der Vagina, des Darms und der Harnblase auf gasentwickelnde Bacillen zurückgeführt. Zürich. Inaugural-Dissersation. 1888.

2) Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweisses durch anaërobe Spaltpilze. Sitzungsber. d. kais. Akademie d. Wissenschaften. Wien 1889. Mai.

3) Zur Kenntniss der bei der Eiweissgährung auftretenden Gase. Ebenda.

genen Microorganimus, des Bacillus des Rauschbrandes, entstehen. Seine gasigen Zersetzungsproducte auf reinen Eiweissnährmedien waren Wasserstoff, Kohlensäure, Schwefelwasserstoff und Methylmercaptan, bei Zucker enthaltenden Nährsubstraten Kohlensäure und Wasserstoff.

Bovet[1]) hatte sich ebenfalls die Aufgabe gestellt, die Gase der anaërobischen Eiweisszersetzung zu studiren. Auch er experimentirte mit dem Bacillus des Rauschbrandes, den er auf Eiweiss, resp. Eigelb wachsen liess. Es entwickelten sich der Hauptsache nach Kohlensäure, dann Wasserstoff, Methylmercaptan und Sumpfgas.

Kerry[2]) fand bei der Spaltung des Eiweisses durch die Bacillen des malignen Oedems, welche zu den obligaten Anaëroben gehören, Kohlensäure, Wasserstoff und im Beginn der Gährung auch Grubengas. Ob freier Stickstoff entsteht, konnte er nicht entscheiden. Uebrigens herrschen über diese Frage auch jetzt noch viele Controversen, denn während Arloing[3]) in früheren Versuchen ermittelte, dass bei der Gährung von stickstoffhaltigen Substanzen durch pathogene Anaëroben neben Kohlensäure und Wasserstoff geringe Mengen von freiem Stickstoff producirt werden, vemochte es keiner der Autoren, die sich nacher mit demselben Gegenstand beschäftigten, diese Angabe mit Sicherheit zu bestätigen.

Wie verhalten sich die von uns nachgewiesenen Bacillen zu der Aetiologie des gangränösen Emphysems in unserem Fall? Sicherlich stehen sie in einem causalen Zusammenhang zu einander; wenn auch die Zerreissung der Arteria radialis gewiss bei dem Zustandekommen der Gangrän mit in Betracht gezogen werden muss, so darf auch andererseits nicht unberücksichtigt bleiben, dass diese Läsion allein für gewöhnlich nicht zur Nekrose führt, da sehr bald die Collateralen in mehr als genügender Weise für die Blutcirculation sorgen. Beide Factoren, die Zerreissung der Arterie und die Ansiedlung der Bacillen sind es wohl, welche die Ursache für die deletäre Erkrankung abgaben.

Zwei Fälle von progressivem gangränösen Emphysem sind von Rosenbach[4]) zu bacteriologischen Nachforschungen verwandt worden

1) Des gaz produits de la fermentation anaërobienne. Annales de micrographie. T. II. No. 7.

2) Zersetzung des Eiweisses durch die Bacillen des malignen Oedems. Monatshefte f. Chemie. X. Bd. 1889. Nr. 10.

3) Sur les propriétés zymotiques de certains virus. Fermentation des matières azotées sous l'influence de virus anaërobies. Compt. rend. de l'acad. des scienc. T. CIV. 1886. p. 160.

4) Mikroorganismen bei den Wundinfectionskrankheiten des Menschen. 1884. S. 91.

In beiden Fällen waren mikroskopisch längere und kürzere Stäbe von ziemlicher Dicke vorhanden. Häufig konnte man an dem einem Ende kürzerer Glieder eine grosse, glänzende, sich nicht färbende Spore wahrnehmen. Alle Versuche der Cultur blieben erfolglos.

Ein anderer anaërober (facultativ anaërober) Eiterungserreger wäre hier noch anzuführen. Arloing[1]) stellte nämlich aus dem Eiter eines durch ein Pflugeisen schwer verletzten Auges einen ungemein zarten Bacillus dar, welcher auf Ratten und Meerschweinchen übertragen Gasentwicklung im subcutanen Zellgewebe im Gefolge hat. Dieser Bacillus ist aber auch aërob.

Den Befund von Fuchs[2]), der bei einem spontan eingegangenen Kaninchen aus dem Eiter der einen Pleurahöhle einen neuen anaëroben Eiterungserreger züchtete, können wir füglich übergehen, da derselbe, so interessant er auch bacteriologisch ist, auf die menschliche Pathologie, soweit ersichtlich, keinen Bezug hat.

Sogenannte gangränerzeugende Bacillen.

Im Anschluss an das gangränöse Emphysem noch ein Wort über die sogenannten gangränerzeugenden Bacillen. Tricomi[3]) glaubte den Mikroparasiten der senilen Gangrän in einem feinen, nicht sehr langen Bacillus, der sich leicht auf unseren gewöhnlichen Nährmedien cultiviren lässt, entdeckt zu haben. Er producirte mit demselben durch subcutane Injection progressive Gangrän der Haut und der darunter gelegenen Weichtheile bei Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen.

Albarran[4]) bekam bei Gangrän des Scrotums und des Penis bei 2 Patienten mit Strictur der Urethra einen Bacillus, den er für identisch hält mit der Bactérie septique des Urins von Clado. Thiere mit dessen Culturen inficirt, zeigen bald gangränöse Hautpartien von der Grösse eines Zweifrankenstücks, die sich langsam demarkiren und schliesslich ausheilen[5])

1) Bacille d'une maladie nouvelle. Le Progrès médical. 1887. p. 488.

2) Ein anaërober Eiterungserreger. Inaugural-Dissertation. Greifswald 1890.

3) Il microparassita della gangrena senile. Rivista internaz. d Mediz. e Chirurg. 1886. Fasc. 2—4.

4) Cinquième Congrès français de chirurgie. Sur la gangrène microbienne d'origine urinaire. Semaine médicale. 1891. No. 19. p. 150.

5) Durch die Freundlichkeit des Herrn Prof. Naunyn stand mir aus dessen Privatpraxis ein Fall von progressiver Gangrän der rechten unteren Extremität nach Diabetes zu Gebot. Mikroskopisch und culturell zeigte sich nur der Streptoc. pyog. Der Fall schliesst sich also eng an den gleichen Befund von Rosenbach (l. c.) an, der bei 2 Patienten mit progressiver Gangrän ebenfalls Streptokokken durch Züchtung erhielt.

Die Reihe der pyogenen oder facultativ pyogenen Bacillen (wenn ich mich so ausdrücken darf) ist sicherlich mit dieser Aufzählung noch nicht erschöpft. Es genügt aber bereits diese stattliche Zahl von Mikroorganismen, um zu beweisen, dass es neben einer Eiterung durch Kokken auch eine solche durch Bacillen giebt. Diese Processe können, was Verlauf, Virulenz, Allgemeininfection anbetrifft, gerade so bösartig sich gestalten, wie die analogen durch Kokken verursachten Krankheitszustände. Allerdings muss das Eine zugegeben werden, dass in praxi die pyogenen Bacillen lange nicht so häufig in die Erscheinung treten, wie die pyogenen Kokken. Die Anwesenheit von anaëroben Eiterungserregern ist immer dann zu vermuthen, wenn es sich um emphysematöse oder mit sonstiger Gasbildung einhergehende Affectionen handelt. Diese Bacillen einfach wegen ihrer Zersetzungsproducte den Fäulnissmikroorganismen zuzuzählen, geht nicht an, denn sonst müsste man folgerichtig auch den Bacillus des malignen Oedems, des Rauschbrands und noch andere mehr, die am Ende aller Enden dieselben Spaltungen liefern, ebenfalls dahin rechnen.

Allgemeiner Theil.

Specifität. Diagnose. Prognose. Virulenz.

Wie steht es nun mit der klinischen Frage der Eiterung und der Entzündungsprocesse? Sind die Eiterungen verschiedener bacteriologischer Provenienz auch klinisch und symptomatologisch von einander verschieden? Kann man je nach den Erscheinungen, dem Verlauf irgend eines Abscesses, eines Empyems u. s. w. entscheiden, durch welchen Microorganismus dasselbe bedingt ist?

Hat der Nachweis der Eiterorganismen prognostisch eine Bedeutung, so vielleicht, dass der eine benignere Erkrankungen im Gefolge hat als der andere?

Ganz im Beginn der bacteriologischen Forschung, als man bei einzelnen Krankheiten Mikroorganismen zu finden das Glück hatte, wurde die Hoffnung laut, dass es gelingen würde, für jede Infection einen specifischen Infectionsträger zu isoliren. Leider haben sich diese Erwartungen als trügerisch erwiesen. Die Fragestellung ist lange nicht so einfach, als man anfangs geglaubt. Die Beziehungen zwischen Infectionskrankheiten und Mikroorganismen sind ausserordentlich vielfältige und schwierige.

Klinische Symptomenbilder und selbst anatomische Veränderungen, dem Anscheine nach völlig identisch, sie können von den verschiedenartigsten Mikroorganismen hervorgerufen werden und ein

und dasselbe Bacterium vermag die wechselndsten Krankheitsbilder zu erzeugen.

Ein glänzendes Prototyp solcher Bacterien, die diese Behauptung bestätigen, ist der Diploc. pneum. Fränkel. Die croupöse genuine Lungenentzündung ist keineswegs die einzige Art und Weise, in welcher dieser Coccus sich in seinem deletären Wirken beim Menschen zeigt. Es ist auch die Ursache von Bronchopneumonie, Otitis media, seröser und purulenter Pleuritis, Endocarditis, Meningitis, Peritonitis und ganz gewöhnlicher cutaner Eiterungen. Von Specifität im klinischen Sinne kann da keine Rede mehr sein.

Der Streptoc. pyog. ist einmal der Erreger von suppurativen Processen und dann des Erysipels. Das Erysipel selbst wird aber auch, so behauptete Jordan unlängst auf dem XX. Congress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie durch pyogene Staphylokokken angefacht. Ob diese Angaben richtig, bleibt vorläufig noch abzuwarten, jedenfalls ist es nicht das erste Mal, dass eine derartige Behauptung aufgestellt, dass an der Einheitlichkeit des Erysipels gezweifelt wird. Rheiner[1]) hat nämlich in 2 Fällen von brandigem Gesichtserysipel bei Typhus Bacillen getroffen, die er für Typhusbacillen ansprechen zu dürfen glaubte. Bonome und Bordone Uffreduzzi[2]) erhielten bei einem letal endenden Erysipelas faciei bullosum aus den Blasen und den Lymphräumen der Haut ausschliesslich den Staphyl. pyog. aur. Mit demselben waren sie im Stande, am Kaninchenohr typisches Erysipel hervorzurufen.

Solcher Beispiele liessen sich noch viele anführen, sowohl nach der einen als nach der anderen Richtung hin; doch das würde uns allzu sehr von unserem Gegenstand, der ja in allererster Linie die Eiterung angeht, abbringen. Es giebt übrigens kein besseres Paradigma, um das eben Gesagte zu illustriren, als der gewöhnliche Eiterungsprocess selbst. Ihn speciell, seine Genese habe ich im Auge, wenn ich von der Nichtspeficität einzelner Mikroorganismen spreche. An der Specifität der Mikroben einheitlicher, klinisch wohl charakterisirter Infectionskrankheiten, wie Milzbrand, Typhus, Cholera, Tuberculose u. s. w. zu zweifeln, fällt mir keineswegs ein.

Nach dem bis jetzt vorliegenden Material, wenn wir von den gasbildenden Pilzen absehen, kann man dreist behaupten, dass die Art der Mikroorganismen, ob Staphylokokken, Streptokokken, Pneumoniekokken, ob Bacillen, die in einem Eiterherd sich vorfinden, auf

1) Virch. Archiv. 100. Bd. 1885. S. 185.

2) Sulla etiologia della risipola contributo bacteriologico. Giorn. dell' R'Acad. d. med. di Torino. Mai 1886.

die Symptomatologie der Erkrankung keinen Einfluss hat. Ich habe in meinen zahlreichen Untersuchungen immer genau darauf geachtet, ob es gestattet wäre, nach dem Vorkommen der verschiedenen Mikroben auch verschiedene klinisch wohl differenzirte Formen der Entzündungsprocesse aufzustellen. Weder der Verlauf, die Dauer der Affection, noch die Beschaffenheit des Eiters geben hierzu irgend welche Berechtigung.

Der Streptoc. pyog. hat nach Baumgarten[1]) mehr die Neigung zu flächenhafter Ausbreitung, zu langsamem, aber hartnäckigem Fortkriechen mit relativ geringer Tendenz zum Einschmelzen der befallenen Gewebe, während der Staphylococcus mehr circumscripte locale Abscesse hervorbringen soll.

Ich kann diesen Unterschied keineswegs bestätigen; ich begegnete in progredienten Phlegmonen, in diffusen Eiterungen der serösen Höhlen, in Empyemen, in Gelenkeiterungen viel häufiger dem Staphyloc. pyog., als dem Streptoc. pyog. Mit der erwähnten Verschiedenheit des Charakters der Streptokokken und Staphylokokken sollen die beiden Mikroben sich noch in einem anderen sehr wichtigen Punkt unterscheiden, nämlich darin, dass der Kettencoccus weit häufiger zu Metastasen führt, als der Traubencoccus. Ich muss dem ebenso widersprechen. In 4 Fällen von Pyämie und 4 von Puerperalfieber mit Metastasenbildung mit zusammen 4 Todesfällen fand ich 7mal den Staphyl. pyog. alb., darunter bei 4 Patienten im circulirenden Blut und 1mal den von mir weiter oben (vgl. S. 147) beschriebenen neuen Bacillus.

Mit diesem Befund stimmen auch die Angaben von v. Eiselberg[2]) überein, der in 10 einschlägigen Fällen 7mal den Staphyloc. pyog. alb. züchtete. Zum Mindesten geht doch aus diesen Beobachtungen hervor, dass der Staphylococcus ebenfalls die Fähigkeit der Metastasirung sehr häufig zeigt.

Auch bei der Entstehung der Peritonitis und des Puerperalfiebers soll der Streptoc. pyog. eine hervorragende Rolle spielen, wie Vidal[3]), E. Fränkel[4]), Predöhl[5]), Clio und Monti[6]),

---

1) Lehrbuch der pathol. Mykol. I. Bd. S. 329ff.

2) Beiträge zur Lehre der Mikroorganismen im Blute Fiebernder. Wiener med. Wochenschr. 1886. Nr. 5, 6, 7, 8.

3) Etude sur l'infection puérperale. Thèse. Paris 1889.

4) Zur Aetiologie der Peritonitis. Münchner med. Wochenschr. 1890. Nr. 2.

5) Untersuchungen zur Aetiologie der Peritonitis. Ebenda. Nr. 2.

6) Sull' etiologia della peritonitide puerperale. Estratto degli letti del XII. Congresso medico.

Bumm[1]) u. A. behaupten. Möglich, dass der Streptococcus pyog. der häufigste Erreger der peritonitischen und puerperalen Affectionen ist, den ausschliesslichen stellt er sicherlich nicht dar. Brieger und Herrlich[2]) fanden in 7 Puerperalfieberfällen neben Streptokokken auch Staphylokokken, ich selbst in 4 Fällen einzig und allein den Staphyl. pyog. alb. und in 2 Fällen von Perforationsperitonitis das Bacterium coli commune.

Aus dem Blute ihrer Patientinnen vermochten Brieger und Herrlich niemals Mikroorganismen durch Culturen zu bekommen sie glauben daher nicht fehlzugehen, wenn sie annehmen, dass in den schweren Fällen von Sepsis Toxine es sind, welche den Tod bedingen.

Wenn die Ansicht richtig ist, dass die Streptokokken mehr fortkriechende, progrediente Entzündungen verursachen, so sollte man doch denken, dass bei der Lymphangitis das häufigste ätiologische Moment in ihnen zu suchen sei. In der That huldigen auch Verneuil und Clado[3]) dieser Ansicht, sie gehen sogar noch weiter, indem sie Erysipel und Lymphangitis auf Grund der bacteriologischen Erforschung von 4 lymphangitischen Abscessen für identisch erklären. Dem ist entschieden entgegenzutreten. Die Lymphangitis kann durch jeden pyogenen und phlogogenen Microorganismus erzeugt werden, wie aus den Untersuchungen von F. Fischer und mir auf das Klarste hervorgeht. Wir erhielten aus 18 Fällen von Lymphangitis und lymphangitischen Affectionen nur 3 mal den Streptococ. pyog., 1 mal das Bacterium coli commune, sonst immer nur Staphylokokken. Unser Material bestand nicht nur aus lymphangitischen Abscessen, sondern zum grössten Theil aus excidirten entzündeten Lymphsträngen, die vom Lebenden gewonnen waren. Auch aus solchen haben wir in 8 Fällen Staphylokokken gezüchtet.

Einen Beweis, dass der Staphyloc. pyog. einfache Entzündung ohne Eiterung nach sich ziehen kann, liefern meine 4 Fälle von seröser Pleuritis (2 nach Typhus, 2 nach Influenza), in denen das Exsudat den Staphyloc. pyog. aufwies. Trotzdem kam kein Empyem zu Stande. Es waren dies die ersten derartigen Beobachtungen in der menschlichen Pathologie, wo der Staphyl. pyog. nur rein phlogogene

1) Ueber die Aufgaben weiterer Forschungen auf dem Gebiete der puerperalen Wundinfection. Archiv f. Gynäk. XXXIV. Bd. 1889. Heft 3.

2) Ueber bacteriologische Untersuchungen bei einigen Fällen von Puerperalfieber. Charité-Annalen. XIII. Jahrg. 1888. S. 198.

3) De l'idendité de l'érysipèle et de la lymphangite aigüe. Compt. rend. de l'Acad. des sciences. Vol. CVIII. 1889. No. 14.

und keine pyogenen Eigenschaften entfaltete, Beobachtungen, die es auch wieder erlauben, ihn mit dem Diploc. pneum. Fränkel auf dieselbe Stufe zu stellen, der ja auch, wie wir gesehen, häufig in serösen pleuritischen Ergüssen sich aufhält, ohne dass Eiterung eintritt. Sehr lehrreich ist in dieser Hinsicht auch folgende erst kürzlich von Roux und Lannois[1]) veröffentlichte Beobachtung: Bei einem 8jährigen Kind entwickelte sich rasch vom Halse ausgehend eine allgemeine Drüsenerkrankung, die alle Erscheinungen einer Pseudoleukämie darbot. Der Tod trat ein unter den Erscheinungen einer richtigen Infectionskrankheit: hohes Fieber, Purpura, multiple Hämorrhagien. Bei der Autopsie constatirte man die Hypertrophie sämmtlicher Drüsen, der Milz, Blutungen in den verschiedenen Organen, Schwellung der Leber, interstitielle Nephritis und zahlreiche miliare Abscesse in den Lungen. Aus dem Blute, intra vitam entnommen, und dem Saft einer Drüse, welche nach dem Tode exstirpirt wurde, erhielten die Autoren Culturen des Staphyl. pyog. aur.

Wie mannigfaltig ferner unter Umständen die Krankheitserscheinungen sein können, die nach Staphylokokkeninfection auftreten, das zeigen 2 Fälle von Gelenkerkrankungen, die im vorigen Wintersemester auf der hiesigen chirurgischen Universitätsklinik beinahe zu gleicher Zeit zur Beobachtung kamen.

Ein 13jähriger Knabe hatte sich 7 Wochen vor seinem Eintritt in die Klinik, als er auf einen Baum klettern wollte, einen Dorn ins rechte Knie gestossen. Derselbe konnte nicht mehr herausgezogen werden. Das Knie schwoll in den nächsten Tagen an, die Bewegungen im Gelenk wurden schmerzhaft. Bei der Aufnahme ist das Kniegelenk stark geschwollen. Keine Röthung der Haut; keine Fluctuation, kein Tanzen der Patella. Leichte Flexion. Active Bewegungen werden im Knie nicht ausgeführt, passive stark beschränkt und schmerzhaft.

Bei der Resection zeigt sich, dass das Gelenk mit blassen, schleimigen Granulationen vollständig angefüllt ist, die makroskopisch ganz wie tuberculöse Granulationen aussehen. Unterhalb der Patella von den neugebildeten Massen vollständig umschlossen, findet sich gut erhalten ein 1 1/2 cm langer Dorn. Hinter dem Condyl. int. ist eine Ansammlung einer geringen Menge dickflüssigen Eiters. Knochen vollkommen frei, so dass man mit der Arthrektomie allein auskommt.

Mit dem Eiter und dem Safte der Granulationen wurden Platten gegossen. Auf sämmtlichen keimt der Staphyl. pyog. alb. ohne jegliche Beimengung. Die Untersuchung des Eiters und der Granulationen auf Tuberkelbacillen verlief erfolglos.

---

1) Sur un cas d'adénie infectieuse due au staphyl. aur. Revue de médecine. Déc. 1890.

Ich verpflanzte 3 Stunden nach der Operation 1 Kaninchen und 2 Meerschweinchen Granulationen in die Bauchhöhle. Die Thiere vertrugen den Eingriff sehr gut. Als sie 6 Wochen nachher getödtet wurden, zeigten sie keine Spur von Tuberculose. Keine Peritonitis. Die mikroskopische Untersuchung der Granulationsmassen ergab zunächst eine gallertige Beschaffenheit der Synovialis. Um die Gefässe herum etwas Rundzelleninfiltration, selten in Form umschriebener Lymphome. Keine Riesenzellen. Keine Verkäsung.

Ganz ähnlich verhielt sich der 2. Fall. Hier hatte bei einer 55jährigen Frau ein Heckendorn, der 2 Jahre vorher ins rechte Ellenbogengelenk gedrungen war, eine chronische Entzündung des Gelenks mit rechtwinkliger Ankylose herbeigeführt. Auch bei dieser Patientin stiess man während der Operation auf dieselben schleimigen Granulationsmassen und unter dem Olekranon lag der Rest des Dorns. Mikroskopisch derselbe Befund wie im vorigen Fall. Auf den Platten wuchs wiederum der Staphyloc. pyog. alb. Es bestand also in den beiden Fällen zweifellos eine chronische Gelenkentzündung. Die Ursache ist zu suchen in dem Staphyl. pyog. alb. und in dem Reiz des Fremdkörpers. Die Affection hatte bei beiden Patienten dem äusseren Anscheine nach sehr grosse Aehnlichkeit mit den fungösen tuberculösen Gelenkerkrankungen.

Aber wie der Staphylococcus die Rolle zu spielen im Stande ist, welche man früher einzig und allein für den Streptococcus in Anspruch nahm, so trifft man auch den Kettencoccus, wie neuere Arbeiten lehren, in der Domaine, die bisher ganz und gar dem Traubencoccus zu eigen sein sollte, ich meine das Vorkommen der Streptokokken bei acuter Osteomyelitis, worauf zuerst Lannelongue und Achard[1]) aufmerksam gemacht haben. So wären denn jetzt, da derselbe Lannelongue[2]) in den letzten Tagen 2 Osteomyelitisfälle mit Diploc. pneum. Fränkel publicirt hat, sämmtliche der bekannteren Eiterungsmikroben in der Aetiologie dieser Krankheit vertreten. Kraske (l. c.) hat übrigens bereits 1886 die Ansicht ausgesprochen, dass die Osteomyelitis nicht mehr als eine selbständige specifische Affection, sondern als eine durch ihre Localisation im Knochenmark klinisch charakterisirte Form der Pyämie zu betrachten sei.

Grosses Gewicht wurde in letzter Zeit auf die Bacterioskopie

1) Les osteomyelites à streptocoques. Comptes rendus hebdomadaires. Soc. biol. 1890. No. 19.

2) Cinquième Congrès français de Chirurgie. Referat Semaine médicale 1891. p. 142.

eitriger Processe in Bezug auf die Stellung der Prognose gelegt. Zaufal (l. c.) und Netter (l. c.) beanspruchten z. B. für den Streptoc. pyog. bei Otitis media eine ungünstige Prognose. Netter (l. c.) sieht in dem Auffinden des Diploc. pneum. Fränkel bei Empyem eine Ursache, operativ nicht einzugreifen, weil bekanntermaassen diese Empyeme sehr oft spontan günstig verlaufen. An Stelle der Radicaloperation, der Thoracocentese mit Rippenresection will er bei pneumokokkischen Empyemen die einfache Punction gesetzt wissen. Ueberhaupt erlaubt nach Netter das Vorhandensein des Pneumoniecoccus eine günstige Prognose zu stellen.

Schrader und ich[1]) haben nun nachgewiesen, dass die Streptokokkenotitiden sehr günstig verlaufen können, dies sogar meistens thun. Wir haben uns dagegen verwahrt, dass man aus der blossen Anwesenheit jener berechtigt sei, einen ernsten Verlauf zu prophezeien. Trotzdem thut Moos[2]) dies jetzt noch; er begnügt sich obendrein bei seinen Untersuchungen mit dem mikroskopischen Nachweis allein und hält es für überflüssig, Culturen und Thierexperimente mit heranzuziehen. Dass aus diesen Gründen Moos' Schlüsse durchaus unbewiesen sind, liegt auf der Hand, denn wer vermag es, im Deckgläschenpräparat den Streptococcus von dem Diplococcus pneumoniae Fränkel zu unterscheiden?

Gegen die neu vorgeschlagene Therapie des metapneumonischen Empyems habe ich mich in meiner Arbeit „Bacteriologisches und Klinisches über pleuritische Ergüsse" gewandt. Ich habe damals klarzulegen versucht, dass die einfache Punction nicht genügt. Man darf sich nicht zu sehr darauf verlassen, dass der Pneumoniediplococcus Fränkel im menschlichen Organismus dieselbe Vergänglichkeit zeigt, wie in den Culturen in vitro. Im Gegentheil, in Exsudaten lebt er länger, kann sich sogar sehr lange lebensfähig erhalten, bis zu 3½ Monaten, wie in einem meiner Fälle. Es ist deshalb gar keine Ursache vorhanden, die so leichte und ungefährliche Radicaloperation des Empyems, welche sich eben erst eingebürgert hatte, zu verlassen. Auch in Frankreich haben sich in letzter Zeit Stimmen erhoben, die energisch gegen die einfache Punction bei den pneumokokkischen Empyemen sprechen, so Comby[3]), der direct sagt, dass er die

1) Bacteriologisches über Otitis media. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. XXV. Bd. S. 223.

2) Ueber die Beziehungen der Mikroorganismen zu den Mittelohrerkrankungen und deren Complicationen. Deutsche medicinische Wochenschrift 1891. Nr. 11 u. 12.

3) Traitement de la pleurésie purulente chez les enfants. Soc. méd. des hôpitaux 3. April 1891. Semaine médicale 1891. p. 140.

Punctionen verwirft, weil sie nur die kostbare Zeit verlieren lassen und aus einem gutartigen Empyem ein bösartiges schaffen. So auch Chantemesse[1]), der bei metapneumonischen Empyemen operirt wissen will, so gut wie bei den Streptokokkenempyemen. Er hält es für einen grossen Irrthum, die pneumokokkischen Empyeme immer für gutartig anzusehen, da sie oft zum Tode führen.

Aus allen diesen Erwägungen geht die Hinfälligkeit des Netterschen prognostischen Satzes klar hervor. Ein und dasselbe Mikrobion kann bald mehr, bald weniger gutartig, bald sehr bösartig sein. Das gilt sowohl von den Staphylokokken, als auch von den Pneumokokken, den Streptokokken und sämmtlichen übrigen Pyogeneticis, in anderen Worten: Die Prognose des Processes, dessen Ursache in einem Microorganismus zu suchen ist, hängt ab von dessen Virulenz; und der Virulenzgrad der pathogenen, in Besonderheit der pyogenen Mikroorganismen, ist ausserordentlichem Wechsel unterworfen. Wie weit dies geht, können wir mit Leichtigkeit bei den Culturen der Eiterkokken im Reagensglas verfolgen. Sie unterliegen alle mit der Zeit mehr oder weniger einer natürlichen Abschwächung. Allgemein bekannt ist ein solches Verhalten für den Diploc. pneum. Fränkel, aber auch der Streptoc. pyog. und der Staphyl. pyog. entgehen diesem Schicksal nicht. Je älter die Culturen, desto unwirksamer erweisen sie sich, desto weniger virulent werden sie, um schliesslich vollständig ihre Virulenz einzubüssen. Abgesehen von dieser Abschwächung der Virulenz giebt es sicherlich noch andere Momente, welche auf die Bösartigkeit oder Gutartigkeit eines Microorganismus bestimmend einwirken. Die Resistenzfähigkeit des befallenen Organismus, die Invasionspforte, sie alle spielen für den Ausbruch der Infection eine grosse Rolle.

Wichtig ist nun, dass im Allgemeinen ein Bacterium die Eigenschaften, die Fähigkeiten, die es einmal erworben hat, zunächst auch beibehält, dass ein gutartig gewordenes Mikrobion zunächst es auch bleibt, bis es unter ganz besonders günstige Lebens- und Angriffsbedingungen geräth.

Chauveau[2]) hat diese Verhältnisse für den Milzbrand genau studirt und gefunden, dass das beste Mittel, den Bacillus anthracis abzuschwächen, darin besteht, dass man ihn in Sauerstoff unter vermehrtem Druck wachsen lässt. Nach dem französischen Forscher

1) Traitement de la pleurésie purulente chez les enfants. Soc. méd. des hôpitaux 3. April 1891. Semaine médicale 1891. p. 140.

2) Recherches sur le transformisme en microbiologie pathogène. Archives de médecine expér. et d'anatomie pathol. 1889. No. 6.

muss die Variabilität der pathogenen Pilze hauptsächlich nach den Veränderungen ihrer infectiösen Eigenschaften, viel weniger nach dem morphologischen Charakter beurtheilt werden. Er unterscheidet demgemäss eine „Variabilité descendante ou retrograde", eine absteigende Variabilität, den Uebergang von der vollen Virulenz zu der Unwirksamkeit, und eine „Variabilité ascendante", eine aufsteigende Variabilität, den Uebergang von einem unwirksamen in einen etwas mehr wirksamen, in einen stark virulenten Zustand. Für gewöhnlich halten, wie schon gesagt, die Organismen die einmal erworbenen Eigenschaften fest und nur durch bestimmte Kunstgriffe ist man in der Lage, in vitro ihnen ihre Virulenz wieder zu verschaffen. Für seine abgeschwächten Milzbrandbacillen erreichte dies Chauveau, indem er die Cultur in Bouillon anlegte mit Zusatz von frischem Blut und Abschluss von Sauerstoff.

Für die menschliche Pathologie nun dürfen wir diese Verhältnisse nicht ausser Acht lassen, sie allein geben uns den Schlüssel, warum einmal ein pyogener Organismus so ganz unschuldige Eiterungen, ein anderes Mal das gleiche Mikrobion die schwerste Allgemeininfection im Gefolge hat. Dass dem so ist, kann man aufs Klarste und Schönste durch das Thierexperiment beweisen.

Die Mikroorganismen, welche von leichten Eiterungen, gutartigen Abscessen u. s. w. abstammen, entfalten bei den Versuchsthieren keine oder nur ganz geringe, schwache reactive Processe. Wie ganz anders dagegen das Krankheitsbild, welches man durch Inoculation von Bacterien, die aus frischen, bösartigen Herden gezüchtet worden sind, hervorrufen kann!

Ich habe eine grosse Reihe solcher Versuche gemacht, zunächst bei Gelegenheit der Arbeit über sympathische Ophthalmie (Levy und Limbourg) mit intraoculärer Impfung, dann aber auch in grosser Zahl mit subcutaner und intraperitonealer Impfung. Ueberall war dasselbe Ergebniss zu verzeichnen. Bei den intraoculären Inoculationen, wo man die Processe bequem mit dem Augenspiegel verfolgen konnte, hatten wir es so zu sagen in der Hand, mit derselben Mikrobenart die leichtesten bis zu den schwersten Entzündungsformen gleichsam in einer Stufenleiter zu erzeugen: von der plastischen Iritis an bis zu der schwersten Panophthalmitis, bis zur Phlegmone der Orbita, die zur Pyämie führte, je nachdem wir den Staphyloc. eines unschuldigen Abscesses oder den einer acuten Osteomyelitis anwandten. Nicht minder prägnant waren diese Erscheinungen auch von Seiten des Peritoneums. Kaninchen mit den Staphylokokken eines Furunkels inficirt überstanden den Eingriff, während andere

mit Staphylokokken geimpft, die von einer schweren Pyämie cultivirt waren, der eitrigen Peritonitis erlagen.

Dasselbe war auch zu erreichen durch verschieden alte Culturen eines und desselben Mikrobions.

Daher wohl auch die Verschiedenartigkeit der Resultate, die uns in sämmtlichen Arbeiten über die Eiterungserreger entgegentreten und die uns auf den ersten Anblick so befremden müssen. Ich glaube, dass auf diese Weise am ungezwungensten die Thatsache erklärt wird, warum die Einen, wie Grawitz und de Bary, mit ihrem Staphyloc. pyog. keine eitrige Peritonitis bekamen, während Andere, wie Pawlowsky, dieselbe mit Leichtigkeit entstehen sahen. Diese Verhältnisse stimmen auch ganz mit den schon längst gemachten Beobachtungen am Krankenbett überein, dass der Eiter, z. B. eines pyämischen Abscesses, einer schweren Phlegmone viel mehr Gelegenheit zur Infection giebt, als der eines gewöhnlichen Hautabscesses. Die ersteren Kranken isoliren wir, und zwar mit Recht, während im zweiten Fall Vorsichtsmaassregeln zu treffen keinem Menschen einfallen wird. Und doch kann es der Zufall bringen, dass beide denselben Missethäter — sei es nun den Staphyloc. pyog. oder den Streptoc. — beherbergen. Wir dürfen eben nicht vergessen, und es kann nicht genug betont werden, dass die Virulenz eines Microorganismus abhängt von seinem Standort (das Wort Standort nicht im Sinne des befallenen Organs, sondern der Krankheit gebraucht).

Aus dem eben Gesagten ist unweigerlich der Schluss zu ziehen, dass es nicht genügt, zur Stellung der Prognose die morphologischen Kennzeichen des krankheitserregenden Microorganismus festzustellen, man muss unbedingt auch noch seine pathologischen Merkmale, seinen Virulenzgrad kennen zu lernen suchen. Hierzu gehört jedoch das Thierexperiment. In den meisten Fällen ist dies jedoch praktisch nicht nöthig, die klinischen Symptome genügen beinahe immer, um uns über die Schwere der Infection einen genauen Aufschluss zu geben. Die Heftigkeit der Krankheitserscheinungen, die Reaction des Gesammtorganismus müssen uns heute noch leiten, so gut wie früher.

Die Mikroorganismen, welche ihre Virulenz verloren haben, oder solche, die der Natur ihrer Provenienz nach gutartig sind, können nicht allein im Reagensglas, sondern auch durch eine bestimmte Art der Ueberimpfung auf Thiere wieder auf einen viel höheren Virulenzgrad gebracht werden. Für Milzbrand und andere pathogenen Bacillen sind derartige Experimente schon längst angestellt. Vidal

und Chantemesse[1]) vermochten einen Streptococcus, den sie aus einem Eiterherd erhielten, in einen erysipelerzeugenden umzuwandeln, indem sie grosse Mengen einer Bouilloncultur (5 ccm) einem Kaninchen intravenös beibrachten. Das Thier starb an Allgemeininfection und die Streptokokken, welche man nunmehr aus seinem Blut, seinen Organen züchtete, hatten eine ganz besondere Fähigkeit erlangt, typische Erysipele hervorzubringen.

Auf diese Weise gelingt es, wie ich mich wiederholt überzeugt habe, beinahe sämmtliche Eiterungsmikroben voll virulent zu bekommen. Man kann auch die Injection, statt intravenös, ins Peritoneum machen. Es kommt aber immer darauf an, sehr grosse Quantitäten des Impfmaterials zu diesem Zweck einzubringen, um den thierischen Organismus quasi mit Mikroorganismen zu überschwemmen, so dass er in der allerkürzesten Frist an foudroyanter Infection zu Grunde geht.

1) l. c. p. 89.

VIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber das Auftreten von Hämoglobinurie bei Blutdruckversuchen.

Von

Dr. J. Tillie

in Edinburgh.

In meiner Abhandlung: „Ueber die Wirkungen des Curare und seiner Alkaloide“ [1]) hatte ich unter Anderem mitgetheilt, „da bei Blutdruckversuchen an Kaninchen, welche mit kleinen Dosen Curarin vergiftet waren, der Harn der Thiere im Verlauf von etwa 1 Stunde Blutfarbstoff enthielt, vorausgesetzt, dass die Blutdruckpulscurve durch vasomotorische Krämpfe bedingte grosse Schwankungen aufwies“. Diese Erscheinung weiter zu verfolgen, hatte ich damals keine Gelegenheit.

Bei kürzlicher Wiederholung ähnlicher Versuche gelangte ich zu den nämlichen Resultaten. Der Harn wies im Spektroskop die Absorptionsbänder des Oxyhämoglobins auf, enthielt aber, wie die mikroskopische Untersuchung lehrte, keine Blutkörperchen.

Als ich die Versuche dahin abänderte, dass nach vollzogener Tracheotomie die entsprechende kleine Curarindosis in die Vena jugularis injicirt, künstliche Respiration eingeleitet, die Carotis aber nicht mit dem Manometer in Verbindung gesetzt wurde, blieb die Hämoglobinurie aus; sie entstand ferner auch dann nicht, wenn die Arterie zwar mit dem Manometer verbunden war, aber immer nur auf kurze Zeiträume zur Aufzeichnung des Blutdrucks durch Entfernung einer Klemmpincette geöffnet und ausserdem in den Zwischenräumen zwischen den Blutdruckaufzeichnungen jedesmal das Verbindungsrohr zum Manometer frisch mit 20proc. Sodalösung gefüllt wurde.

Bei der Mischung des Blutes mit der Manometerflüssigkeit (Sodalösung), wie sie bei stärkeren Blutdrucksteigerungen unvermeidlich ist, findet Auflösung von Blutfarbstoff statt. Man erhält durch Filtration der aus dem Manometer ausfliessenden Mischung eine durchsichtige blutroth gefärbte Flüssigkeit. Bei Blutdruckversuchen von längerer Dauer, während welcher wie bei der Curarinvergiftung grosse Schwankung des Blutdrucks vorkommen, wird es bei ständigem Offenbleiben der Verbindung zwischen Manometer und Arterie unvermeidlich sein, dass ein Theil der Soda-Hämoglobinlösung durch die nächstliegenden Aeste der Carotis in die Gesammtcirculation übertritt und nach einiger Zeit Hämoglobinurie verursacht, die sonach mit der Curarewirkung nichts zu thun hat. Sie kommt gewöhnlich nicht zu Stande, wenn der Blutdruck auf längere Zeiträume auf einem annähernd constanten Niveau sich erhält.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVII. Bd. 1890.

IX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

91. Beiträge zur physiologischen und pharmakologischen Kenntniss der Darmbewegungen mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung der Nebenniere zu denselben.

Von

Dr. C. Jacobj,
Assistent am pharmakologischen Institut zu Strassburg i. E.

(Mit 8 Abbildungen.)

Man weiss, dass der Darm im normalen lebenden Thiere gelegentlich eigenthümliche, als Peristaltik bezeichnete Bewegungen ausführt, und dass er auch noch beträchtliche Zeit nach dem Tode des Thieres, ja sogar ausser Zusammenhang mit demselben, diese Bewegungen fortzusetzen im Stande ist. Diese Thatsache beweist zunächst, dass die wichtigsten Bedingungen für die Peristaltik im Darme selbst liegen müssen. Die unter den verschiedensten Versuchsbedingungen angestellten Untersuchungen haben ferner ergeben, dass der motorische Apparat der Darmwand nicht nur durch Reize, welche die Schleimhaut und Periteonalfläche des Darms treffen, in Thätigkeit versetzt werden kann, sondern dass auf denselben auch die Blutcirculation, sowie die nervösen Centralorgane durch Vermittelung des Vagus und Splanchnicus einzuwirken im Stande sind. Es zeigte sich aber auch, dass die Wirksamkeit der auf diesen verschiedenen Wegen dem Darm zugeführten Reize den mannigfaltigsten Schwankungen unterworfen ist, da man unter scheinbar durchaus gleichen Versuchsbedingungen auf denselben Eingriff Darmbewegungen bald erfolgen, bald ausbleiben sah.

Diese Unregelmässigkeit führte man zu der Zeit, als die Mehrzahl der Untersuchungen noch an dem an der Luft freiliegenden Darm angestellt wurde, auf Einflüsse wie die Abkühlung, den Wasserverlust der Gewebe des Darms u. s. w.[1]) zurück, welche sich

1) Vgl. hierüber: Wild, Zeitschrift für rat. Medicin. 1846. V. Bd. S. 119. Schwarz, De vomitu et motu intestin. Leiden 1745. Schwarzenberg, Zeitschrift f. rat. Medicin. 1849. S. 312. Martin, Ueber die perist. Bewegungen des Darmkanals. Dissert. Giessen 1859. Nasse, Beiträge zur Physiolog. der Darmbewegungen. 1866. S. 2, 45. Mayer und v. Basch, Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. 1870. LXII. Bd. Abth. 2. S. 811.

unter diesen Bedingungen in völlig unberechenbarer Weise geltend zu machen Gelegenheit hatten, und suchte deshalb nach einer Versuchsmethode, durch welche diese nachtheiligen Einflüsse ausgeschlossen werden konnten, ohne dass dabei die Beobachtung beschränkt wurde. Das 1870 von Sanders-Ezn und Braam-Houckgeest[1]) angegebene Verfahren, die Bauchhöhle der Thiere unter körperwarmer, physiologischer Kochsalzlösung zu eröffnen und die freigelegten Därme in derselben zu beobachten, entsprach dieser Forderung. In der That traten an den im Kochsalzbad befindlichen Därmen spontane Bewegungen weit seltener auf, als an den an der Luft freiliegenden; ganz ausgeschlossen war aber das Auftreten derselben auch jetzt noch nicht und die Ursache dieser Bewegungen war dann ebenfalls meist nicht nachweisbar. Hinsichtlich seiner Fähigkeit, auf die verschiedenen Reize mit Bewegungen zu reagiren, zeigte aber auch unter diesen günstigeren Bedingungen der Darm noch mannigfache unerklärte Unregelmässigkeiten, welche es in vielen Fällen unmöglich machten, zu entscheiden, ob eine nach einem experimentellen Eingriff auftretende Veränderung in den Bewegungserscheinungen als Folge desselben aufgefasst werden dürfe oder nicht. Diese Unsicherheit war ebensowohl für die Erforschung der die Darmbewegungen unter physiologischen Verhältnissen beeinflussenden Factoren, wie für die Untersuchung der Wirkung der Gifte auf dieselben ein grosses Hinderniss. Der Umstand, dass mir bei Gelegenheit meiner Versuche über die Wirkung des Colchicins[2]) durch diese Umstände die Erzielung klarer Resultate zuerst sehr erschwert worden war, veranlasste mich der Frage näher zu treten, ob es nicht möglich sei, Bedingungen aufzufinden, unter welchen ein an sich normaler Darm längere Zeit hindurch mit absoluter Sicherheit in Ruhe verharre und sich den verschiedenen auf ihn einwirkenden Reizen gegenüber je nach deren Art gleichmässig verhalte.

Gelang es eine solche Bedingung zu finden, so war damit eine sichere experimentelle Grundlage sowohl für die Erforschung einer Reihe physiologischer als pharmakologischer Fragen gewonnen.

Man konnte annehmen, dass die Veranlassung zu den störenden unvorhergesehenen Bewegungen des Darms in irgend welchen ihn direct oder indirect treffenden Reizen liege, nach deren Entfernung ein ruhiges gleichmässiges Verhalten am Darm eintreten würde Es kam darauf an diese Reize kennen zu lernen und zu beseitigen.

1) Vgl. Pflüger's Archiv. 1872. VI. Bd. S. 266 ff.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVII. Bd. S. 119. 1890.

Schon den Aerzten des letzten Jahrhunderts war die Anschauung geläufig, dass die Weiterbeförderung des Darminhalts dadurch zu Stande kommt, dass er durch den Reiz, welchen er selbst auf die Darmwand ausübt, die ihn fortbewegenden Muskelcontractionen erregt[1]). Auch bei Johannes Müller[2]), Lauth[3]), Stock[4]) u. A. finden wir die Ansicht ausgesprochen, dass sowohl die Verdauungssäfte an sich, als auch der Speisebrei eine erregende Wirkung auf dem Darm ausüben. Eine experimentelle Begründung fanden diese Annahmen aber erst durch die Arbeiten von Ludwig und Schwarzenberg[5]), Busch[6]), Horwath[7]) und Bokai[8]), welche nachwiesen, dass sowohl durch mechanische, die Schleimhaut treffende Reize, als auch durch verschiedene chemische Bestandtheile der Ingesta Darmbewegungen ausgelöst werden können. Ludwig und Schwarzenberg zeigten aber auch, dass diese Reize zu verschiedenen Zeiten, wie es scheint in einer gewissen Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme und dem Stadium der Verdauung, eine wechselnde Wirksamkeit besitzen. Bei den bisherigen Untersuchungen über die Darmbewegung hat man auf diese wichtigen Verhältnisse meist keine Rücksicht genommen, denn wir vermissen bei den allermeisten Untersuchungen eine Angabe darüber, wieviel Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme des Thieres die betreffenden Versuche angestellt wurden. Ich hielt es deshalb zunächst für erforderlich festzustellen, wie der völlig leere Darm eines im ausgebildeten Inanitionszustande befindlichen Thieres sich verhalte, denn die Ergebnisse der letztgenannten Untersuchungen liessen es als möglich erscheinen, dass ein solcher Darm die gesuchten Eigenschaften besitze.

Ueber das Verhalten des Darms bei hungernden Thieren.

Den für diese Versuche bestimmten Kaninchen wurde während 3—6 Tagen jede Nahrung entzogen. Nach vorangegangener Tracheotomie eröffnete ich entweder in dem von mir beschriebenen Darmkasten[9]) oder in einer horizontalen Blechwanne unter physiologischer

1) Vgl. Foelix, De motu peristaltico intest. Treviris 1750. Treviranus, Biologie. IV. Bd. Göttingen 1802. S. 464.
2) Physiologie des Menschen. 1844. II. Bd. S. 64.
3) Du mécanisme par lequel les matières alimentaire etc. Strassburg 1833. S. 86.
4) Zur Physiolog. d. Darmbewegungen. Inaug.-Diss. Greifswald 1868.
5) Zeitschr. f. rat. Med. 1849. VI. Bd. S. 311.
6) Virchow's Archiv. 14. Bd. S. 140. 1858.
7) Centralblatt f. med. Wissensch. 1873. S. 595, 612, 626, 643, 660.
8) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXIII. Bd. S. 153.
9) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVII. Bd. S. 145.

körperwarmer Kochsalzlösung die Bauchhöhle. Die Wanne benutzte ich vor Allem in den später zu erwähnenden Fällen, bei welchen im Verlauf des Versuches noch weitere Operationen in der Bauchhöhle vorgenommen werden sollten, und schützte dann durch eine auf Korken unter Wasser schwimmende Glasplatte den gelegentlich an die Oberfläche steigenden Darm vor der Berührung mit der Luft.

Nothnagel und Nussbaum[1]) geben zwar an, dass die Aether- und Chloroformnarkose die Darmbewegungen nicht beeinflusse. Bokai[2]) hat indessen darauf hingewiesen, dass beide Substanzen in dieser Richtung doch nicht völlig ohne Wirkung seien, und ich selbst habe mich wiederholt durch Experimente davon überzeugt, dass durch die Application von Chloroform und Chloral unmittelbar peristaltische Bewegungen hervorgerufen werden können, und dass selbst Urethan, welches auf die Circulation und Athmung verhältnissmässig wenig einwirkt, den Zustand der Reactionsfähigkeit des Darms entschieden zu verändern vermag. Da ich bei den vorliegenden Versuchen aber darauf bedacht sein musste, alle abnormen, die Bewegungsvorgänge eventuell verändernden Einflüsse soweit als möglich auszuschliessen, so war ich deshalb leider auch genöthigt, auf das Narkotisiren der Thiere zu verzichten.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle im Kochsalzbad fand ich den Darm der Hungerthiere stets durchaus leer und platt zusammengefallen; er zeigte eine mässige, allem Anschein nach der normalen gleiche Injection seiner Gefässe und verhielt sich völlig ruhig. Bei Katzen, welche ich in einigen wenigen Fällen zu den Versuchen benutzte, wurde auch der Magen leer gefunden. Bei Kaninchen dagegen befand sich in letzterem auch nach einer 8tägigen Nahrungsentziehung immer noch einiger Inhalt. Um ein Uebertreten desselben sowie der eventuell sich aus dem Ductus choledochus ergiessenden Galle in das Jejunum während des Versuches zu verhüten, wurde letzteres bei diesen und allen späteren Versuchen regelmässig sofort nach Eröffnung der Bauchhöhle unmittelbar unterhalb des Duodenums mit einer Klemme verschlossen. Geschah dies aus Versehen einmal nicht, so stellte sich meist nach einiger Zeit eine theilweise Füllung zuerst des Jejunums, später auch des Ileums ein, und es traten dann gelegentlich spontane Bewegungen auf, welche die Klarheit der Versuchsergebnisse störten.

Die weitere Beobachtung des Darms solcher Hungerthiere ergab

1) Beiträge z. Physiol. u. Pathol. d. Darms. 1884. S. 12 und Zeitschrift f. klin. Med. IV. Bd.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXIII. Bd. S. 211.

nun zunächst, dass unter den angegebenen Bedingungen an demselben im Gegensatz zu dem Darm gefütterter Thiere spontane Bewegungen nie auftraten, sofern Athmung und Circulation unverändert erhalten wurden. Aber nicht nur hierin unterschieden sich die Därme, auch hinsichtlich der Wirkung der Vagus- und des Erfolges der Kochsalzreizung zeigten dieselben ein von einander abweichendes Verhalten.

Das Auftreten von Darmbewegungen nach Reizung des Vagus hat schon 1843 B. Stilling[1]) bei seinen Versuchen gelegentlich beobachtet. Aber erst, nachdem Ed. Weber[2]) an der Schleie gezeigt, dass der eine quergestreifte Musculatur besitzende Magen- und Darmkanal derselben auf die Reizung dieses Nerven sich ebenso prompt wie ein Skeletmuskel auf Reizung seines motorischen Nerven zusammenziehe, und nachdem er auch am Warmblüter wiederholt das Auftreten von Magen- und Darmbewegungen nach Reizung des Halsvagus constatirt hatte, trug man kein Bedenken mehr, den Vagus für den motorischen Nerven dieser Organe anzusehen. Die Zahl derer, welche sodann den motorischen Einfluss durch eigene Versuche zu bestätigen in der Lage waren, mehrte sich schnell. Der erste war Budge[3]); dann folgte Wolf[4]), Spiegelberg[5]) u. A. Später traten freilich diesen positiven Angaben auch negative gegenüber. So geben Legros und Onimus[6]) an, dass sie keine Bewegungen des Darms durch Vagusreizung hätten erzielen können. Nasse[7]) vermisste solche ebenfalls an einem 5 Wochen alten Hunde. Auch Mayer und Basch[8]) konnten, wenn Circulation und Athmung der Thiere während der Reizung normal erhalten war, weder am Darm noch am Magen Bewegungen constatiren. Braam-Houckgeest[9]) endlich schloss aus dem Umstand, dass er bei Vagusreizung zunächst nur den Magen sich contrahiren und erst geraume Zeit später auch den Darm in Bewegung gerathen sah, dass letzterer nicht durch den Vagusreiz direct, sondern vermuthlich nur durch den aus dem Magen in ihn übergetretenen Inhalt erregt werde. Warum die Reizung des Vagus das eine Mal Bewegungen unmittelbar hervorzurufen im Stande ist, ein anderes Mal dagegen nicht, das hat, obgleich diese Unregelmässigkeit den meisten, die sich mit der Frage beschäftigt haben, aufgefallen ist, bisher nicht festgestellt werden können.

---

1) Archiv f. die gesammte Med. 1843. IV. Bd. S. 451.

2) Wagner's Handwörterbuch d. Physiologie. 1846. III. Bd. S. 48—50.

3) Wagner's Handwörterbuch der Physiologie. 1846. III. Bd. Abth. I. S. 422.

4) De functionibus nervi vagi. Diss. Berlin 1856.

5) Zeitschr. f. rat. Med. R. III. II. Bd. S. 1 u. 44.

6) Recherches experimentales sur le mouvement de l'intestine. Journal de l'anatomie et d. l. Physiolog. Vol. VI. 1869.

7) Beiträge zur Physiologie der Darmbewegungen. Leipzig 1866. S. 21.

8) Sitzungsber. der kais. Akademie der Wissensch. 1870. LXII. Bd. Abth. 2. S. 823.

9) Pflüger's Archiv. 1872. VI. Bd. S. 292.

Nachdem ich mich durch eigene Versuche an gefütterten Kaninchen davon überzeugt hatte, dass auch nach Verschluss des Duodenums durch Reizung des Vagus mit dem Inductionsstrome mehr oder weniger energische Bewegungen des Darms, wenn auch nicht immer mit absoluter Sicherheit, so doch in der Regel nach wenigen Secunden ausgelöst werden können, prüfte ich das Verhalten des Darms der Hungerthiere dieser Reizung gegenüber und fand, dass ein solcher Darm auch dann, wenn man einen gleich starken Strom 20—30 Secunden auf den Vagus einwirken liess, niemals in Bewegung zu versetzen war.

Bekanntlich hat Nothnagel[1]) gefunden, dass wenn man auf den Peritonealüberzug eines im Kochsalzbad befindlichen Darms ein Natronsalz, z. B. Kochsalz, local einwirken lässt, von der Berührungsstelle aus eine mehrere Centimeter weit aufwärts laufende peristaltische Welle auftritt, während die Kalisalze nur eine local bleibende Contraction erzeugen.

Diese von Rockwitz[2]), Floël[3]), Ott[4]) u. A. bestätigte Beobachtung deutete Nothnagel der Art, dass er annahm, die nach Natronsalzen entstehende peristaltische Welle werde dadurch bedingt, dass diese Salze neben der localen Wirkung auf die Musculatur einen in den Ganglien sich fortpflanzenden Reiz erzeugten, während die Kalisalze blos auf die Musculatur einzuwirken im Stande seien. Für die Richtigkeit seiner Annahme schien ihm der Umstand zu sprechen, dass unter Bedingungen, unter welchen angenommen werden konnte, dass die Erregbarkeit der Ganglien erloschen, die der Musculatur aber noch erhalten sei, beide Salzarten nur eine locale Einschnürung erzeugten.
Mag diese Erklärung der Natronwirkung das wirkliche Wesen derselben treffen oder nicht, immerhin bot auch sie Gelegenheit, zwei verschiedene Zustände des Darms zu kennzeichnen und in diesem Sinn war dieselbe für meinen Zweck von Werth.

An dem Darme der normal gefütterten Kaninchen konnte auch ich in der Regel die erwähnte peristaltische Welle auftreten sehen. Am ausgeprägtesten war dieselbe an solchen Abschnitten, welche durch Inhalt rund gefüllt waren. An dem platt zusammengefallenen Hungerdarme dagegen war nach der Berührung mit dem Kochsalzkrystall im besten Fall nur eine sich auf ½—1 cm beschränkende ringförmige Contraction wahrzunehmen; sehr häufig kam es aber nicht einmal zu

1) Beiträge z. Physilog. u. Patholog. des Darms. 1884. S. 51 und Archiv f. patholog. Anatomie. LXXXVIII. Bd. Heft. 1.
2) Zeitschr. f. Chirurgie. XXV. Bd. S. 547. 1887.
3) Archiv f. d. ges. Physiologie. XXXV. Bd. S. 157—174.
4) Intestinal peristalsis Ott Contributions to physiol. Vol. VI. p. 3, 6, 8.

einer solchen, sondern es trat nur an der Berührungsstelle eine Contraction der unmittelbar getroffenen Muskelfasern ein, welche der betroffenen Stelle das Aussehen einer eingezogenen Narbe gab, eine Einschnürung aber nicht bewirkte.

Von der Regelmässigkeit dieses eigenthümlichen Verhaltens des Hungerdarms den betreffenden Reizen gegenüber habe ich mich bei Gelegenheit der zahlreichen Versuche, welche ich im Verlauf der nachfolgend mitgetheilten Untersuchungen an Kaninchen anstellte, so oft zu überzeugen Gelegenheit gehabt, dass ich dasselbe unter den angegebenen Versuchsbedingungen als eine durchaus constante Erscheinung hinstellen kann. Soweit sich aus der geringen Zahl von Versuchen, bei welchen ich Katzen zu benutzen Gelegenheit hatte, ein Schluss ziehen lässt, scheinen sich die Därme derselben unter den gleichen Bedingungen im Wesentlichen ebenso wie die des Kaninchens zu verhalten. Die später ausführlich wiederzugebenden Versuchsprotokolle werden das gesagte hinlänglich bestätigen.

Dass man bisher diesen Einfluss des Verdauungsstadiums auf die Bewegungserscheinungen des Darms nicht genügend beachtet hat, dürfte vielleicht mit eine Ursache sein, weshalb man so oft unter scheinbar gleichen Versuchsbedingungen bei den gleichen experimentellen Eingriffen das eine Mal Bewegungen auftreten sah, ein anderes Mal dagegen nicht. Bekanntlich ist auch wiederholt aufgefallen, dass, während die Därme der Kaninchen zu Bewegungen verhältnissmässig sehr disponirt sind, diejenigen der Hunde und Katzen eine auffallende Neigung besitzen, in Ruhe zu verharren. Dieser Unterschied liesse sich aber vielleicht unter Berücksichtigung des Verhaltens des Hungerdarms jetzt darauf zurückführen, dass die Kaninchen sehr häufig Nahrung zu sich nehmen und unter normalen Verhältnissen, wie bereits gezeigt, beständig einen gefüllten Magen besitzen, dessen Inhalt jederzeit in den Darm übergehen kann, während bei Hunden und Katzen, welche in der Regel nur ein Mal des Tags ihre Nahrung erhalten, die Verdauung und Resorption schon nach wenigen Stunden beendet ist, so dass sie sich nach dieser Zeit ähnlich wie die Hungerkaninchen verhalten müssen. Hiermit würde auch die Angabe von Basch's[1]) übereinstimmen, welchem es auffiel, dass der Darm der Hunde kurze Zeit nach der Fütterung die grösste Disposition zu Bewegungen zeigte. Ob wirklich, und in wie weit die eben erwähnten Verschiedenheiten von dem jeweiligen Verdauungszustande abhängig sind, lässt sich auf Grund der von mir ange-

1) Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. LXVIII. Bd. Abth. 3. S. 7. 1873.

stellten Versuche nicht entscheiden. Jedenfalls zeigten diese Versuche aber, **dass in dem absoluten Hungerzustande eine Bedingung gefunden ist, unter welcher der Darm das von uns gesuchte, durchaus gleichmässige Verhalten zeigt.**

Ueber die Beziehungen des Splanchnicus und der Nebennieren zum Darm.

Das Fehlen spontan auftretender Bewegungen an dem Darm hungernder Thiere erschien zunächst genügend dadurch erklärt, dass unter den gegebenen Bedingungen alle den Darm unmittelbar treffenden Reize entfernt sind, dass aber durch Reizung des Vagus im Hungerzustande keine Darmbewegungen auszulösen waren, konnte auf die einfache Abwesenheit jener Reize nicht zurückgeführt werden. Es lag am nächsten daran zu denken, diese Unwirksamkeit der Vagusreizung beruhe darauf, dass derselben ein vom Splanchnicus ausgehender Hemmungsimpuls entgegenwirke.

Der Erste, welchem es gelang, durch directe Reizung des Splanchnicus dessen Beziehung zu den motorischen Functionen des Darms nachzuweisen, war bekanntlich Joh. Müller.[1]) Er sah bei Reizung dieses Nerven am eben getödteten Thiere Darmbewegungen auftreten, und da seine Beobachtung bald von Volkmann[2]), Weber[3]), Valentin[4]), Longet[5]) u. A. bestätigt wurde, so hielt man zunächst den Splanchnicus für einen motorischen Nerven des Darms. Im Jahre 1857 zeigte aber Pflüger[6]), dass am lebenden Thiere durch Reizung des Rückenmarks sowie des Splanchnicus, vorhandene Darmbewegungen unter Erschlaffen der Musculatur zunächst zum Stehen gebracht werden, um dann freilich nach kurzer Zeit, und zwar meist mit grösserer Heftigkeit als vor der Reizung, wieder aufzutreten.

Da die zahlreichen in den folgenden Jahren von Kölliker[7]), Ludwig und Kupffer[8]), Hein[9]), Bezold[10]), Spiegelberg[11]), Donders[12]) u. A. angestellten Versuche die Pflüger'schen Angaben durchaus

1) Physiologie des Menschen. 1844. I. Bd. S. 419ff.

2) Archiv f. Anatomie u. Physiolog. 1845. S. 415.

3) Wagner's Handwörterbuch d. Physiolog. III. Bd. S. 48ff. 1846.

4) Lehrbuch d. Physiologie. 1848.

5) Anatomie und Physiologie des Nervensystems. 1849. II. Bd. S. 530.

6) Ueber das Hemmungsnervensystem für die perist. Bewegungen d. Därme. Berlin 1857.

7) Archiv f. pathol. Anatomie. 1856. X. Bd. S. 20.

8) Sitzungsber. d. kais. Akad. Juli 1857.

9) Archiv f. physiolog. Heilk. 1857. N. F. I. Bd. S. 261.

10) Archiv f. pathol. Anatomie. 1858. XIV. Bd. S. 309.

11) Zeitschr. f. rat. Med. 1858. R. III. II. Bd. S. 30.

12) Lehrb. d. Physiol. 1859. I. Bd. S. 308.

bestätigten, so fasste man seit jener Zeit den Splanchnicus als einen gemischten Nerven auf, welcher neben motorischen, auch hemmend auf die Darmbewegungen wirkende Nervenfasern enthalte. Von letzteren nahm man aber an, dass sie schneller als die motorischen absterben und ermüden, und erklärte so einerseits das Auftreten von Bewegungen nach dem Verschwinden des verhältnissmässig kurz dauernden Hemmungseinflusses, andererseits den ausschliesslich motorischen Einfluss der Splanchnicusreizung nach dem Tode des Thieres.

Später lehrten Ludwig und Cyon [1]) noch die vasomotorische Function des Splanchnicus kennen, indem sie nachwiesen, dass nach der Durchschneidung desselben der Blutdruck sehr bedeutend absinkt, um auf Reizung des peripheren Nervenendes wieder anzusteigen. Dasselbe beobachteten auch Bezold und Bensen [2]), Bezold und Bewer [3]), Asp [4]), v. Basch [5]), und Braam-Houckgeest [6]) konnte an seinen im Kochsalzbad befindlichen Thieren die nach Splanchnicusdurchschneidung auftretende Erweiterung der Darmgefässe und die damit sich einstellende Hyperämie sogar unmittelbar wahrnehmen.

Auch sensible Nerven enthält der Splanchnicus, wie die von Nasse [7]), Asp [8]), Bonsdorf [9]), Braam-Houckgeest [10]) und verschiedenen anderen gemachte Erfahrung beweist, dass bei der Verletzung des Nerven die Thiere Zeichen des Schmerzes von sich geben.

Zunächst musste also festgestellt werden, ob man das Verhalten des Darms der Hungerthiere im Allgemeinen und der Vagusreizung gegenüber dadurch verändern könne, dass man ihn dem Einfluss des Splanchnicus entzieht. Es wurden deshalb Versuche angestellt, von denen der folgende ein Beispiel giebt.

Versuch I.

Ein Kaninchen, welches seit 7 Tagen gehungert hat, wird um

4 h. — m. ins Kochsalzbad gebracht (38,5⁰). Beim Eröffnen der Bauchhöhle findet man die Därme leer und mässig injicirt; sie liegen vollständig ruhig. Reizung des rechten und linken Halsvagus während 30 Secunden bei einem Rollenabstand von 120 mm ist nicht im Stande, Bewegungen des Darms hervorzurufen.

---

1) Sächsische Berichte. 1866. S. 315.

2) Neue Würzburger Zeitung. 1866. Nr. 129.

3) Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium zu Würzburg. Leipzig 1867. Heft 2.

4) Arbeiten aus dem phys. Institut zu Leipzig. II. Bd. 1867.

5) Sitzungsber. d. kais. Akad. 1873. LXVIII. Bd. S. 7.

6) Pflüger's Archiv. 1874. VIII. Bd. S. 163.

7) Beiträge u. s. w. (l. c.) 1866. S. 16.

8) Beiträge zur Functionslehre der Gefässe und Herznerven. Akad. Abhandl. Hfors 1867.

9) Zeitschr. f. rat. Med. 1869. R. III. XXXVI. Bd. S. 30.

10) Pflüger's Archiv. 1872. VI. Bd. S. 284.

5 h. 10 m. Nachdem der Darm bisher vollständig in Ruhe verharrt hat, werden die beiden Nervi splanchnici unter Wasser in der Bauchhöhle präparirt und durchschnitten. Der Darm wird darauf sofort hyperämisch, bleibt aber durchaus ruhig.

Reizung der Vagi erzeugt jetzt nach 3 Secunden, bei Rollenabstand 120 mm, starke Peristaltik, welche mit dem Aufhören der Reizung wieder verschwindet.

6 h. — m. Der Darm hat spontane Bewegungen bisher nicht gezeigt. Reizung des Vagus wie 5 h. 10 m.

Alle übrigen Versuche verliefen in derselben Weise.

Es treten, wie man sieht, nach der Durchschneidung des Splanchnicus spontane Bewegungen zunächst ebenso wenig auf, wie bei erhaltenen Nerven, was für die Richtigkeit unserer Annahme spricht, dass das Fehlen dieser spontanen Bewegungen nur eine Folge der Abwesenheit der den Darm direct treffenden Reize und nicht die einer Hemmungswirkung sei. Auf Reizung des Vagus dagegen sieht man nach diesem Eingriff innerhalb weniger Secunden wieder Bewegungen des Darms wie bei gefütterten Thieren auftreten. Man könnte daran denken, diese Veränderung ohne Weiteres als eine Folge der Zerstörung der im Splanchnicus verlaufenden Hemmungsbahnen aufzufassen. So einfach liegen indessen die Verhältnisse nicht. Denn bei der Durchschneidung des Splanchnicus stellte sich infolge der Zerstörung der vasomotorischen Bahnen, wie man sieht, auch eine hochgradige Hyperämie ein. Dass Veränderungen in der Circulation aber auf die motorischen Functionen des Darms von dem allergrössten Einfluss sein können, ist durch zahlreiche Beobachtungen verschiedener Forscher festgestellt.

Schiff[1]) war der Erste, welcher auf die Bedeutung der Circulation für die Bewegungsvorgänge am Darm aufmerksam machte. Er beobachtete, dass nach Compression der Aorta der Darm in Bewegung geräth. Auch Spiegelberg[2]), Krause[3]), Nasse[4]) u. A. nahmen nach diesem Eingriff die von Schiff angegebene Wirkung wahr. Nasse freilich erwähnt, dass schon vorhandene Bewegungen dabei zunächst zum Stehen gekommen seien.

Dagegen vermissten Mayer und v. Basch[5]) nach Verschluss der Aorta gelegentlich das Auftreten von Bewegung. Donders[6]) sah dar-

1) Froriep's Tagesber. 1851. Nr. 327. Physiolog. 1859. S. 105.

2) Zeitschr. f. rat. Med. R. III. II. Bd. S. 19 u. 44 ff.

3) Studien aus dem physiol. Institut zu Breslau von Prof. Heidenhain 1863. Heft II. S. 36 ff.

4) Beiträge u. s. w. 1866. S. 31.

5) Sitzungsber. der kais. Akadademie der Wissensch. LXII. Bd. Abth. 2. 1870. S. 817 ff.

6) Lehrbuch d. Physiolog. 1859. I. Bd. S. 306.

nach solche nur einmal, und Betz [1]) und Martin [2]) nie eintreten. Ebenso konnten Wild [3]), Ludwig und Martin (l. c.) durch Compression der Mesenterialarterien keine Bewegungen erzeugen.

Nach Verschluss der Vena cava oder Vena Portae behufs Herstellung einer venösen Hyperämie sahen Spiegelberg (l. c.) und Krause [4]) nur gelegentliche, Nasse [5]) keine oder nur schwache, Schiff (l. c.) aber niemals Bewegungen des Darms auftreten.

Die arterielle Hyperämie hält Nasse, sowie Mayer und v. Basch auf Grund ihrer Durchblutungsversuche des Darms von der Aorta des eben getödteten Thieres aus für ein erregendes Moment, gegenüber Betz, welcher der Ansicht ist, dass jede stärkere Blutfüllung der Gefässe durch den erzeugten Widerstand die Bewegungen herabsetze.

Ihren Beobachtungsergebnissen entsprechend sehen Schiff, Krause u. A. die Blutleere der Gefässe als eine Ursache für Darmbewegungen an. Nach Brown-Sequard [6]), Funke [7]) und Krause (l. c.) u. A. wirkt die sich in den Geweben anhäufende Kohlensäure als Reiz, wofür auch die von Krause bei Erstickung beobachteten Bewegungen zu sprechen scheinen, deren Auftreten Betz, Spiegelberg, Nasse freilich nicht constatiren konnten, so dass Spiegelberg der Kohlensäure eine erregende Wirkung abspricht, und Nasse derselben sogar einen direct lähmenden Einfluss zuschreibt, im Gegensatz zu dem Sauerstoff, der nach seiner Ansicht erregend wirkt.

Alle Versuche der bisher genannten Forscher waren aber an dem an der Luft freiliegenden Darme angestellt, also unter Verhältnissen, unter welchen nach den Untersuchungen von Sanders-Ezn und Braam-Houckgeest [8]) die Circulation an sich schon eine sehr erhebliche, die Bewegungserscheinungen verändernde Störung erlitten hat. Die Versuche aber, welche Braam-Houckgeest selbst, sowie Bokai [9]), unter Benutzung des Kochsalzbades angestellt haben, ergaben durchaus übereinstimmend, dass die Anämie, auf welche Weise sie auch entstanden sein mag, niemals das Auftreten von Bewegungen bedingt, vielmehr vorhandene Bewegungen abschwächt oder sogar aufhebt, die Hyperämie dagegen, sowohl die arterielle, als die venöse, den Darm in Bewegung zu setzen vermag. Hinsichtlich der Kohlensäure und des Sauerstoffs aber fand Bokai, indem er die betreffenden Gase in das Darmlumen einströmen liess, dass die erstere als unmittelbarer Reiz Bewegungen auslöst, welche durch darauffolgende Zuführung von Sauerstoff wieder unterdrückt

1) Zeitschr. f. rat. Med. R. II. I. Bd.

2) Ueber die peristaltischen Bewegungen des Darmkanals. Dissertation. Giessen 1859.

3) Zeitschr. f. rat. Med. 1846. V. Bd. S. 125 ff.

4) Studien d. physiolog. Inst. zu Breslau. Heft II. 1863. S. 36.

5) Beiträge. 1866. S. 35.

6) Vgl. Krause.

7) Lehrbuch d. Physiologie. I. Bd. S. 427 ff.

8) l. c. S. 271.

9) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. XXIII. Bd. S. 209 ff.

werden können. Er zeigte ferner, dass der Sauerstoff diese beruhigende Wirkung auch besitzt, wenn der Darm durch Erstickung des Thieres oder anderweitige Aufhebung der Circulation infolge der sich anhäufenden Kohlensäure in Bewegung versetzt war.

Es musste demnach berücksichtigt werden, dass der Zustand der Hyperämie infolge der Durchschneidung des Splanchnicus auch in unserem Falle die Disposition des Darms zu Bewegungen erhöht haben konnte, und es war also aus Versuchen, wie dem oben angeführten, nicht zu ersehen, in wie weit die wieder aufgetretene Wirkung der Vagusreizung von der Aufhebung des Hemmungseinflusses des Splanchnicus, wie weit von der veränderten Circulation abhängig ist. Auch eine Reizung des peripheren Splanchnicusstumpfes, welche, wie wir später sehen werden, vorhandene Bewegungen in der That zum Stehen bringt, konnte darüber keinen Aufschluss geben, da bei derselben mit den hemmenden stets zugleich auch die vasomotorischen Fasern erregt werden. Erst auf einem grossen Umweg gelang es, die hemmende Function dem Anscheine nach, bis zu einem gewissen Grade, getrennt von der vasomotorischen der Beobachtung zugänglich zu machen.

Pflüger war seiner Zeit bei seinen Untersuchungen über die Hemmungsnerven des Darms von dem Gesichtspunkte ausgegangen, dass alle Nerven, welchen eine Beziehung zu den Darmbewegungen zukommt, in das Ganglion coeliacum eintreten müssen. Bei dem grossen Nervenreichthum dieser Gegend konnte man demnach daran denken, dass vielleicht ausser den bereits bekannten, von Vagus und Splanchnicus zu diesen Ganglien ziehenden Nerven noch andere vorhanden seien, welchen eine Beziehung zu der motorischen Function des Darms zukomme. Bei einer diesbezüglichen, genaueren Betrachtung der anatomischen Verhältnisse fiel mir vor Allem eine Reihe feiner Nervenfäden auf, welche beiderseits neben der Eintrittsstelle des Splanchnicus aus dem Ganglion coeliacum austretend direct zu den Nebennieren ziehen, und durch die Kapsel derselben in das Innere des Organs eindringen.

Derartige Verbindungen der Nebenniere mit dem sympathischen System sind schon von Nagel[1]), Bergmann[2]), Kölliker[3]),

1) Müller's Archiv. 1836. S. 367.
2) De glandulis suprarenulibus. Göttingen 1839.
3) Handbuch der mikroskopischen Anatomie. 1854. II. Bd. S. 2.

Ploch[1]), Moers[2]), Joesten[3]), Nöllner[4]), Henle[5]) u. A. beschrieben.

Bei der histologischen Untersuchung der Nebennieren fand Ecker[6]) und die Mehrzahl der genannten Forscher, dass die verschiedenen in das Organ eintretenden Nerven die Rinde ungetheilt passiren, um sich in der Marksubstanz in ein feines, ungemein verwickeltes Netzwerk aufzulösen. Ueber die Beziehung dieses Nervengeflechtes zu eigenthümlichen, in der Marksubstanz der Nebenniere liegenden Zellen, welche von Kölliker, Leydig[7]), Luschka[8]) und Joesten für Ganglienzellen, von Arnold[9]), Moers[10]) u. A. für einfache Parenchymzellen gehalten werden, gehen die Ansichten auseinander. Luschka giebt an, eine Verbindung zwischen beiden gefunden zu haben, was indessen von Joesten, Arnold und den meisten anderen nicht bestätigt werden konnte. Moers, Joesten, Holm[11]) sprechen sich aber dahin aus, dass neben diesen fraglichen Zellen thatsächlich auch wirkliche Ganglienzellen in der Nebenniere vorkommen, welche mit den Nerven des Organs in Verbindung stehen.

Trotz der verhältnissmässig guten Kenntniss, welche man hinsichtlich des anatomischen Baues der Nebenniere besitzt, liegt über der Function derselben auch heute noch das tiefste Dunkel. An Hypothesen und Vermuthungen über die physiologische Bedeutung fehlt es freilich nicht. Eine sehr übersichtliche Zusammenstellung derselben findet man in der kürzlich erschienenen Arbeit von Zander[12]), welcher, wie auch Tizzoni[13]), in allerneuster Zeit darauf hingewiesen hat, dass ein gewisser Zusammenhang mit dem Centralnervensystem bestehen

1) Ueber den Diabetes nach Durchschneidung der Splanchnicus. Inaug.-Diss. Giessen 1863. S. 8.

2) Virchow's Archiv. 29. Bd. 1864. S. 354.

3) Archiv f. Heilkunde. 1864. V. Bd. S. 109.

4) Eckhard's Beiträge zur Anatomie u. Physiol. 1867. IV. Bd. S. 139 ff.

5) Handbuch der Anatomie. 1873. II. Bd. S. 596.

6) Wagner's Handwörterbuch der Physiologie. 1853. IV. Bd. S. 128.

7) Histologie. 1857. S. 188 ff.

8) Anatomie des Menschen. II. Bd. Abth. 1. S. 374 und Hirnanhang und Steissdrüse. Berlin 1860. S. 9.

9) Virchow's Archiv. 1866. 35. Bd. S. 84.

10) l. c. S. 336.

11) Wiener Sitzungsber. 1866. LIII. Bd.

12) Ueber functionelle und genetische Beziehungen der Nebenniere zu anderen Organen u. s. w. Jena 1890.

13) Beiträge zur pathol. Anatomie und allgemeinen Pathologie von Ziegler. VI. Bd. Heft 1. 1889.

müsse. Wunderbarer Weise habe ich nirgends eine Angabe finden können, durch welche eine eventuelle functionelle Beziehung der Nebennieren zum Darm angedeutet worden wäre. Dennoch schienen mir die Nervenverbindungen mit den grossen Bauchganglien auf eine solche entschieden hinzuweisen.

Bestand wirklich eine Beziehung zwischen diesen beiden Organen, so konnte man erwarten, dass es nicht allzuschwer gelingen werde, dieselbe auf experimentellem Wege zur Anschauung zu bringen. Die erste Bedingung für eine Untersuchung in dieser Richtung war aber eine auf eigener Anschauung beruhende Kenntniss der topographischen Verhältnisse, vor Allem des Verlaufes der verschiedenen Nervenleitungen, welche gerade in der Umgebung der Nebenniere in einer nicht leicht zu überblickenden Weise angeordnet sind. Ich stellte mir deshalb eine grössere Reihe anatomischer Nervenpräparate dieser Gegend her und wählte hierfür nicht nur Kaninchen, welche ich zu meinen Versuchen vornehmlich benutzen musste, sondern auch Hunde, Katzen und Hammel. Auch von einem Pferde stellte ich ein Präparat her und zwar vor Allem deshalb, weil durch die grösseren Verhältnisse hier die genaue Präparation wesentlich erleichtert, die Gefahr, einzelne wichtige Nervenbahnen zu übersehen aber vermindert wird. Die nebenstehenden Abbildungen (Fig. 1—3, s. S. 185) mögen die Verhältnisse, welche bei den einzelnen Thierarten im Wesentlichen die Gleichen sind, veranschaulichen. Der Splanchnicus, welcher mit seinem Hauptstamm direct in den oberen Theil des Ganglion semilunare eintritt, giebt vorher einen an letzterem vorbeischwenkenden Ast zur Nebenniere, sowie mehrere feine, unter der Nebenniere zum Nierengeflecht ziehende Fäden ab. Die Nebenniere ist ihrerseits, abgesehen von der eben erwähnten Verbindung mit dem Splanchnicus, durch eine Reihe feiner Nervenfäden mit dem Ganglion coeliacum direct in Verbindung gesetzt und entsendet selbst gleichfalls Fäden zum Nierengeflecht. Dieses endlich erhält ausser den vom Splanchnicus und der Nebenniere kommenden Nerven auch noch solche, die unmittelbar dem unteren Theile des Ganglion entstammen.

Man sieht also, dass alle zwischen Splanchnicus, Nebenniere, Ganglion und Nierengeflecht überhaupt möglichen Verbindungen auch thatsächlich hergestellt sind.

Nachdem ich mich durch Anfertigung dieser Präparate mit dem in Frage kommenden Operationsfeld bekannt gemacht hatte, ging ich an die Versuche selbst, welche alle in der beschriebenen Weise im Kochsalzbade an Hungerthieren angestellt wurden, und zwar der Art, dass der Darm nicht mit der Luft in Berührung kam. Es erschwert

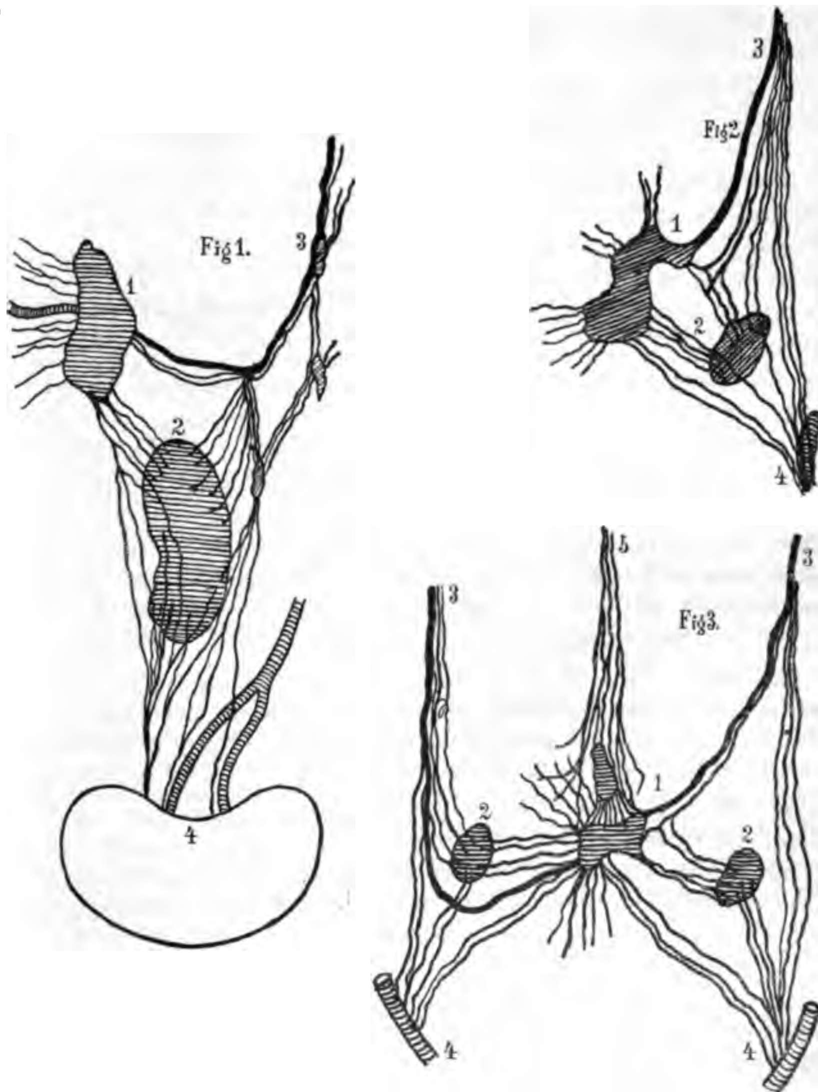


Fig. 1. Linke Nebenniere des Hundes und ihre Nervenverbindungen mit dem Splanchnicus, Ganglion coeliacum und Nierengeflecht.

Fig. 2. Dasselbe von einem Kaninchen.

Fig. 3. Rechte und linke Nebenniere und ihre Nervenverbindungen beim Kaninchen.

Es bezeichnet: 1. das Ganglion coeliacum, 2. die Nebenniere, 3. den Splanchnicus, 4. die Niere oder Nierenarterie, 5. die zum Ganglion ziehenden Vagusfasern.

das freilich die Operationen sehr erheblich, ist aber unbedingt nöthig, wenn man klare Resultate erzielen will, da selbst bei kurzer Berührung mit der Luft der Darm sein Verhalten hinsichtlich seiner Bewegungserscheinungen, wie Sanders und Braam-Houckgeest klar bewiesen haben, sehr erheblich ändert. Zunächst sollte festgestellt werden, ob sich überhaupt irgend eine unmittelbar wahrnehmbare Veränderung am Darme nach der Exstirpation der Nebennieren nachweisen lasse.

Die Operation wurde in folgender Weise ausgeführt:

Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurden die Därme mit Hülfe eines Leintuches zunächst auf die linke Seite hinübergeschoben. Dass diese Manipulation, wenn sie vorsichtig ausgeführt wird, keinerlei Veränderung in dem Verhalten des Darms bedingt, davon habe ich mich wiederholt überzeugt.

Darauf durchtrennte ich das Peritoneum am äusseren Rand der rechten Niere, welche, hierdurch beweglich gemacht, etwas medianwärts und gleichzeitig nach unten gezogen werden konnte, wobei die rechte Nebenniere oberhalb des oberen Nierensegments sichtbar wurde. Nachdem die bisweilen tief herabhängenden Leberlappen vorsichtig nach oben geschoben waren, lag die Nebenniere bequem zugänglich da. Ich spaltete nun das über ihr liegende Peritoneum und löste mit 2 feinen Pincetten das Organ rings von dem umgebenden Bindegewebe ab, wobei ich mich, um in der Nähe befindliche Nerven nicht zu verletzen, immer hart an der Kapsel des Organs hielt. War die Nebenniere auch von der Vena cava so weit abpräparirt, dass sie nur noch an ihrem unteren medialen Segment durch ihre grosse Vene, sowie den Gewebestrang mit der Umgebung verbunden war, welcher die vom Splanchnicus kommenden und die Mehrzahl der zum Ganglion ziehenden Nerven enthielt, so wurde dieser Stiel durch eine Ligatur abgeschnürt; eventuell fasste ich noch einen kleinen Theil des Organs selbst mit, um sicher keine an der Nebenniere vorbeiziehenden Nerven zu unterbinden. Hart an der Unterbindungsstelle wurde dann mit der Schere die Nebenniere abgetragen. In gleicher Weise führte ich die Operation auf der linken Seite aus, wo dieselbe durch die freiere Lage des Organs wesentlich erleichtert ist. Man kann hier nach Verschiebung des Darms auf die rechte Seite des Thieres ohne Weiteres an die Isolirung gehen, wird aber meist einen breiteren Stiel bekommen, weil die Vene am medianen unteren, die Nerven dagegen mehr in der Mitte und am medianen oberen Rande das Organ verlassen.

Bei einiger Uebung gelingt es, die Operation, ohne dabei benachbarte Nerven oder Gefässe zu verletzen, beiderseits in 5—10 Minuten auszuführen. In manchen Fällen findet man freilich eine quer über die Nebenniere ziehende Muskelvene, welche die Operation etwas behindert. Am besten ist es, man unterbindet sie doppelt, durchschneidet sie und präparirt ihr centrales Ende von der Nebenniere los, ehe man dieselbe weiter freilegt. Die Isolirung der Nebenniere kann unmöglich werden, wenn dieselbe mit ihrem medianen Rande derart in die Wandung der Vena cava eingewachsen ist, dass sie in das Lumen derselben förmlich

hineinragt. In solchen Fällen thut man am besten, von der Exstirpation abzustehen, da infolge der fast regelmässig auftretenden Blutungen ein klares Resultat kaum erwartet werden kann.

Folgen der Entfernung der Nebennieren.

Bei zwei Versuchen, welche behufs Orientirung zunächst am normalen unmittelbar vom Futter genommenen Kaninchen angestellt wurden, zeigte der vor der Operation ziemlich ruhige Darm nach derselben spontan, und ohne dass sonst ein Grund hätte aufgefunden werden können, eine entschiedene Vermehrung und Verstärkung seiner Bewegungen. Man musste deshalb annehmen, dass, wenn den Nebennieren überhaupt ein Einfluss auf die Bewegungen des Darms zukomme, es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um eine Hemmungswirkung handeln werde. Da nun nach den bereits mitgetheilten Beobachtungen zu erwarten war, dass sich der Ausfall von Hemmungseinflüssen an Hungerthieren besonders klar werde nachweisen lassen, so ging ich sofort zur Exstirpation der Nebennieren an solchen über. Die Operation war hier durch die völlige Leere des Darms und den geringen Umfang des Magens wesentlich erleichtert.

Aus den nachfolgenden als Beispiel angeführten beiden Versuchsprotokollen ersieht man, dass der Zustand des Darms durch die beiderseitige Entfernung der Nebennieren eine ganz bedeutende Aenderung erfährt. Waren vor der Exstirpation die Vagus- und Kochsalzreizung völlig wirkungslos gewesen, so sah man, wie sie jetzt nach der Operation mit einem Male ihren Einfluss wieder gewonnen hatten. Reizung des Vagus erzeugte nach wenigen Secunden deutliche, gelegentlich sogar stürmische Bewegungen, und bei Berührung mit dem Kochsalzkrystall sah man beim Kaninchen wieder die typischen, peristaltischen Wellen mehrere Centimeter weit darmaufwärts laufen.

Versuch I.

Ein Kaninchen, das 8 Tage gehungert hat, wird in das Kochsalzbad von 38° gebracht. Der Darm zeigt beim Eröffnen der Bauchhöhle eine mässige Füllung der Gefässe, er ist leer und liegt in schlaffen Falten völlig ruhig.

Reizung mit dem Kochsalzkrystall erzeugt eine ganz locale Einschnürung. Reizung des rechten und linken Vagus während 20 Secunden bei einem Rollenabstand von 120 mm ist ohne jede Wirkung.

Es werden jetzt die beiden Nebennieren exstirpirt. Die Circulation in den Darmgefässen ist unverändert.

Auf Reizung mit dem Kochsalzkrystall tritt jetzt eine 2—3 cm aufwärts sich bewegende Peristaltik mit nachfolgenden Pendelbewegungen des betreffenden Abschnittes ein.

Auf Reizung des rechten Vagus bei 120 mm Rollenabstand treten nach 5 Secunden Contractionen und kriechende Bewegungen verschiedener Darmabschnitte auf. Die Reizung des linken Vagus ist weniger wirksam. Eine nach 10 Minuten wiederholte Reizung der Vagi giebt das gleiche Resultat.

Versuch II.

Eine Katze, welche 3 Tage gehungert hat, wird ins Kochsalzbad von 38° gebracht. Beim Eröffnen der Bauchhöhle wird der Darm völlig leer, platt und wenig injicirt gefunden.

Reizung des rechten und linken Vagus während 30 Secunden bei Rollenabstand von 120 mm je 2 Mal ist ohne Wirkung.

Darauf werden die beiden Nebennieren exstirpirt. Die Gefässfüllung ist unverändert.

Reizung des rechten Vagus bei Rollenabstand von 120 mm erzeugt nach 5 Secunden starke Rollbewegung, Reizung des linken nur schwaches Kriechen.

Bei Wiederholung der Reizung nach 5 Minuten ist der Erfolg der gleiche. Ebenso nach 10 Minuten.

Der Zustand des Darmes am Hungerthiere wurde also durch die Exstirpation der Nebennieren genau in gleichem Sinne wie durch die Splanchnicusdurchschneidung verändert. Wodurch sich aber diese scheinbar gleichartige Wirkung beider Eingriffe sehr wesentlich unterschied, ist der verschiedene Zustand der Gefässe. Nach der Splanchnicusdurchschneidung konnte man stets gleichzeitig mit der wiederauftretenden Wirksamkeit der Reize eine hochgradige Hyperämie constatiren; nach der Exstirpation der Nebennieren, wenn dieselbe ohne Verletzung des Splanchnicus ausgeführt worden war, bemerkte man dagegen, wie wir gesehen haben, in der Regel keine wesentliche Veränderung in der Blutfüllung der Gefässe. Gelegentlich freilich schien der Darm etwas blutreicher als vor der Operation zu sein; wurden dann aber auch die beiden Splanchnici durchschnitten, so trat der Unterschied in der Wirkung beider Eingriffe auf die Gefässe klar hervor, indem die jetzt eintretende, starke Hyperämie die Zerstörung der vasomotorischen Bahnen zweifellos bezeugte. Es macht demnach den Eindruck, als ob man es bei der Nebennierenexstirpation lediglich mit der Aufhebung einer Hemmungswirkung zu thun habe, welche unabhängig von den vasomotorischen Functionen des Splanchnicus ist.

Wie wir gesehen haben, ergiebt die anatomische Präparation, dass die Nebenniere nicht nur mit dem Ganglion coeliacum durch Nervenfäden verbunden ist, sondern dass solche auch vom Splanch-

nicus in dieselbe eintreten. Es waren somit zwei Möglichkeiten vorhanden: entweder konnte die Nebenniere selbst ein nervöses Centrum enthalten, aus welchem Nervenfasern selbständig entspringen, wie dies Luschka auf Grund seiner anatomischen Untersuchungen für wahrscheinlich hält. In diesem Falle musste selbstverständlich mit der Entfernung des Organs der von diesem Centrum eventuell ausgehende Hemmungstonus fortfallen. Es konnten aber auch die durch die Operation beseitigten Hemmungsimpulse von den in die Nebenniere eintretenden Splanchnicusfasern abhängig sein, so dass die Nebenniere nur ein in die Bahn derselben, in irgend einer Weise, eingeschaltetes Organ darstellen würde. Eine Aufklärung in dieser Richtung konnte vielleicht die Durchschneidung der betreffenden Nervenfäden geben. Die diesbezüglich angestellten Versuche führten zu folgendem Ergebniss.

Gelang es infolge günstiger anatomischer Verhältnisse beiderseits ohne Verletzung des Splanchnicus die von ihm zur Nebenniere ziehenden Nervenfäden in Form eines Nervenbündels zu isoliren, und wurden dann diese Nervenleitungen durchschnitten, so traten auf die bis dahin erfolglose Reizung der Halsvagi, wenn auch nicht sehr starke, so doch deutliche Darmbewegungen auf. Es waren also infolge dieser Durchschneidung offenbar vom Splanchnicus ausgehende Hemmungsimpulse ausgeschaltet worden. Wurden darauf auch noch die vom Ganglion zu den beiden Nebennieren ziehenden Fäden durchtrennt, so konnte eine verstärkte Wirkung der Vagusreizung zweifellos constatirt werden. Bemerkenswerth war dabei auch, dass weder nach der ersten noch nach der zweiten Durchschneidung eine merkliche Veränderung in der Circulation eintrat. Vielmehr schien der Darm seine normale Blutfülle behalten zu haben. Die folgenden Versuchsprotokolle mögen zur Veranschaulichung des Gesagten dienen.

Versuch III.

Ein Kaninchen, das seit 6 Tagen gehungert hat, wird ins Kochsalzbad von 37° gebracht.

11 h. 30 m. Reizung des rechten sowie des linken Vagus während 30 Secunden und bei einem Rollenabstand von 120 mm ist auf den leeren, mässig injicirten Darm ohne jeden Einfluss.

Es werden darauf die Nebennieren beiderseits von der Aussenseite her durchaus von der Umgebung losgelöst. Die Reizung der Vagi ist jetzt noch, wie bisher, unwirksam.

11 h. 50 m. werden die vom Splanchnicus zur Nebenniere ziehenden Nervenfäden beiderseits durchtrennt. Reizung des linken Vagus (Rollenabstand 120 mm) erzeugt jetzt sofort deutliche Bewegung, Reizung des

rechten Vagus ebenso. Eine Veränderung in der Blutfüllung der Gefässe ist nicht zu bemerken.

12 h. — m. Es werden die von den Nebennieren zum Ganglion ziehenden Nervenfäden durchtrennt.

Auf Reizung der beiden Vagi erfolgt jetzt eine zweifellos noch stärkere Peristaltik als nach Reizung um 11 h. 50 m.

Blutcirculation dabei unverändert.

12 h. 10 m. Die völlige Entfernung der Nebennieren ändert nichts mehr an dem bisherigen Verhalten.

Versuch IV.

Ein Kaninchen, das 6 Tage gehungert hat, wird 11 h. 55 m. ins Kochsalzbad von 37,5° gebracht. Nach Eröffnung der Bauchhöhle liegt der Darm leer, mässig injicirt, völlig ruhig.

Reizung des rechten und linken Vagus während 30 Secunden bei einem Rollenabstand von 120 mm ist ohne jeden Einfluss auf den Darm.

12 h. 7 m. wird beiderseits der vom Splanchnicus zur Nebenniere ziehende Faden durchschnitten.

Reizung des linken Vagus ist immer noch ohne Wirkung; Reizung des rechten Vagus dagegen erzeugt jetzt bereits nach wenigen Secunden schwaches peristaltisches Kriechen.

12 h. 15 m. werden die von den Nebennieren zum Ganglion coeliacum ziehenden Fäden beiderseits durchschnitten.

Reizung des linken Vagus ist immer noch unwirksam. Reizung des rechten Vagus dagegen erzeugt sofort sehr starke Peristaltik.

Die Injection der Darmgefässe ist unverändert geblieben.

Diese Versuche sprechen dafür, dass jene Fäden des Splanchnicus, welche in die Nebenniere eintreten, vornehmlich Hemmungsbahnen enthalten, und dass die in ihnen der Nebenniere zugeführten Impulse in diesem Organ eine weitere Vermehrung erfahren. Es muss nun freilich bemerkt werden, dass ich nicht immer ein so klares Bild erhielt, wie es in den beiden eben geschilderten Versuchen der Fall war. Es scheint dies seinen Grund vor Allem darin zu haben, dass die anatomischen Verhältnisse nur selten in so übersichtlicher Weise, wie es die Abbildungen unserer Präparate zeigen, angeordnet sind. Ist aber, was sehr häufig vorkommt, der Verlauf der einzelnen Bahnen kein klar getrennter, so kann es begreiflicher Weise sehr leicht geschehen, dass von dem ersten Schnitt vasomotorische Fasern des Splanchnicus mitgetroffen werden, deren Durchtrennung zu einer mehr oder weniger erheblichen Veränderung der Circulation des Darms mit ihren Folgen führt. Ausserdem verlaufen aber allem Anscheine nach gelegentlich auch die hemmenden Fasern im Hauptstamm des Splanchnicus und zwar vermuthlich so, dass sie erst, nachdem sie schon einmal das Ganglion coeliacum passirt haben, zur Nebenniere gelangen. Unter diesen Umständen ist selbstverständlich die Isolirung

und dementsprechend auch die Erzielung eines klaren Resultates im obigen Sinne unmöglich. Diese Ungleichheit der anatomischen Verhältnisse erschwerte die Untersuchung sehr. Doch konnte mit Sicherheit festgestellt werden, *dass in den von der Nebenniere zum Ganglion ziehenden Nervenfäden Fasern verlaufen, welche bei der Reizung auf die Darmbewegung hemmend einwirken.* Es wird dies durch die folgenden Reizversuche vollends bestätigt.

Reizung der Nebenniere und ihrer Nervenverbindungen.

Jeder der einmal versucht hat, unter Wasser isolirte Nervenreizung in der Bauchhöhle vorzunehmen, wird wissen, mit wie grossen Schwierigkeiten es verbunden ist, unter diesen Bedingungen klare Resultate zu erzielen. Braam-Houckgeest wie auch Nothnagel haben sich deshalb seiner Zeit auf eine Reizung des Splanchnicus unter Wasser überhaupt nicht eingelassen. Zunächst ist es selbstverständlich unbedingt nöthig, dass die Electroden bis zu den für die Reizung bestimmten Polspitzen, ebenso wie die zu ihnen führenden Leitungen in einer absolut sicheren Weise isolirt sind. Ist dies nicht der Fall, so kann es unbemerkt entweder zu unipolarer Reizung kommen, oder es gelangt, wenn durch die Flüssigkeit ein kurzer Stromschluss bewirkt wird, überhaupt kein Strom an die zu reizenden Gebilde. Die Versuche werden, wenn dies unbemerkt eintritt, in beiden Fällen zu durchaus falschen Vorstellungen führen müssen. Wenn aber auch die Isolirung der Leitung in durchaus zuverlässiger Weise hergestellt ist, so bleibt es immer noch schwer, die Reizung so zu begrenzen, dass man sicher ist, durch Stromschleifen nicht auch andere nervöse Gebilde mit getroffen zu haben.

Nach vielen vergeblichen Versuchen stellte ich meine Electroden in folgender Weise her.

Es wurde in je ein dünnes Glasröhrchen von etwa 10 cm Länge ein an einem Ende scharfzugespitzter Platindraht so eingeschmolzen, dass er aus dem zugeschmolzenen Theile in einer Länge von etwa 4 mm hervorragte. Diese Spitzen wurden sodann mit Ausnahme des letzten Millimeters mit einer dünnen Kautschuklage überzogen und auf diese Weise isolirt. Die auf der anderen offenen Seite der Glasröhren hervorragenden Platindrähte verband ich mit zwei weichen Leitungsschnüren, über welche feine Gummischläuche (Drainageröhren) gezogen waren. Diese Schläuche wurden über das offene Ende der Glasröhre gestreift und hier doppelt überbunden. Auf diese Weise konnten die Poldrähte nirgends in leitende Verbindung mit dem Wasser oder untereinander treten. Endlich wurden die beiden Glasröhren derart aneinander befestigt, dass die parallel laufenden Platinspitzen nur einen Abstand von etwa 2 mm hatten.

Um eine Vorstellung von der Wirksamkeit der von diesen Electroden unter Wasser ausgehenden Stromschleifen zu gewinnen, näherte ich dieselben dem in einer physiologischen Kochsalzlösung befindlichen Nerven eines stromprüfenden Froschschenkels. Wurde ein Strom von 120 mm Rollenabstand angewandt, so gerieth der Muskel erst in Bewegung, wenn die Spitzen dem Nerv gleichmässig auf 4 mm nahe gebracht waren. Man konnte deshalb annehmen, dass auch bei den Versuchen an dem im Wasserbad befindlichen Thiere bei der gleichen Stromstärke nur bis zu dieser Entfernung wirksame Stromschleifen sich ausdehnen würden.

Ich stellte nun die Reizungsversuche in folgender Weise an. Zunächst wurde der Darm zu Bewegungen angeregt, sei es durch Injection von Muscarin in die Vene oder durch Reizung des Vagus nach vorheriger Application von Chloral. Sobald die Bewegungen deutlich und gleichmässig hervortraten, wurden die Electroden soweit in die intacte Nebenniere eingestochen, dass die sie isolirende Kautschukschicht vom Gewebe derselben bedeckt war. Wiederholt zeigte sich, dass schon auf diesen rein mechanischen Eingriff hin die Bewegung, und zwar momentan, zum Stillstand kam, um erst nach Verlauf von mehreren Secunden wieder aufzutreten. Freilich war die Hemmung auf diesem Wege nicht regelmässig zu erzielen. Wurde dann aber ein Inductionsstrom bei einem Rollenabstand von 120 mm den Electroden zugeführt, so standen die Bewegungen jedes Mal sofort still, und es gelang, dieselben bei fortgesetzter Reizung bis 1½ Minuten lang zu unterdrücken.

Um jeden Zweifel darüber auszuschliessen, ob diese Wirkung nicht durch Stromschleifen zu Stande komme, welche den zuweilen etwa nur 5—6 mm entfernten Splanchnicus oder das Ganglion coeliacum treffen konnten, wurden in einigen Versuchen, nachdem die hemmende Wirkung des Reizes constatirt war, die von der Nebenniere zum Ganglion ziehenden Fäden unmittelbar nach ihrem Austritt aus der Ersteren durchschnitten und die Nebenniere von Neuem gereizt. Von einem hemmenden Einfluss war jetzt nicht mehr die Rede. Reizte man aber das Ende der mit dem Ganglion noch in Verbindung stehenden durchschnittenen Nerven, so sah man die vorhandene Bewegung wieder sofort zum Stehen kommen. Um auch in diesem Falle dem Einwand zu entgehen, diese Wirkung sei eine Folge der das Ganglion eventuell direct treffenden Stromschleifen, wurde bei einigen Versuchen das Thier in Seitenlage soweit aus dem Bade gezogen, dass der die Nerven enthaltende Gewebestrang in der Luft gereizt und dabei an seinem Fusspunkt von dem Nerv eines

stromprüfenden Froschschenkels umgeben werden konnte. Auch jetzt war die hemmende Wirkung in unzweifelhafter Weise zu constatiren, und zwar ohne dass eine Zuckung des Froschschenkels eintrat. Es war demnach nur möglich, dass jene Hemmungswirkung auf einer nervösen Uebertragung des Reizes durch die von der Nebenniere zum Ganglion ziehenden Nerven beruhe, so dass diese als Hemmungsnerven aufgefasst werden mussten.

Ausserdem entfernte ich gelegentlich die Nebenniere völlig, und stach die Electroden in das unter derselben befindliche Gewebe ein. Aber weder von diesem Punkte, noch von einem benachbarten, sofern er dem Ganglion coeliacum oder dem Splanchnicus nicht allzu nahe lag, war durch den Strom eine Wirkung auf den Darm zu erzielen. Die Erscheinungen waren durchaus die gleichen, mochte man den Versuch an der rechten oder linken Nebenniere anstellen. Die Reizung der vom Splanchnicus zur Nebenniere ziehenden Nervenfäden wurde bisher von mir nicht ausgeführt, da hierfür die anatomischen Verhältnisse nie so günstig lagen, dass eine isolirte Reizung mit Sicherheit zu erzielen gewesen wäre.

Versuch V.

Ein Kaninchen, das 3 Tage gehungert hat, erhält 1,5 gr Chloral per os um 10 h. und wird um

11 h. 30 m. ins Kochsalzbad von 38° gebracht. Reizung der Vagi erzeugt peristaltische Bewegungen des Darms. Es wird darauf die rechte Nebenniere exstirpirt. Vagusreizung bleibt wie bisher wirksam. Es wird jetzt die linke Nebenniere derart isolirt, dass sie nur noch durch den die Nerven zum Ganglion coeliacum führenden Gewebestrang mit der Umgebung in Verbindung steht. Es werden darauf die Electroden in das Organ eingestochen, dasselbe von seiner Unterlage emporgehoben und ein Inductionsstrom bei einem Rollenabstand von 110 mm den Electroden zugeführt. Sofort kommen die Bewegungen zum stehen, treten aber bei Unterbrechung der Reizung wieder auf. Der Erfolg ist der gleiche bei Rollenabstand von 120 mm; stets bei Reizung der Nebenniere prompte Unterbrechung der Bewegungen.

Es wird das Thier jetzt so weit aus dem Bad gezogen, dass der zum Ganglion führende Gewebestrang ebenso wie dieses selbst ausser Wasser liegt. Die Därme werden dabei durch schräge Lagerung des Thieres und durch die Glasplatte unter Wasser gehalten.

Es wird dann der Nerv eines stromprüfenden Froschschenkels um den Gewebestrang etwa 1 mm vor seinem Eintritt ins Ganglion geschlungen.

Auf Reizung der Nebenniere steht wieder die Darmbewegung sofort; gleichzeitig verharrt aber der Froschschenkel in völliger Ruhe; sein Nerv kann, um den Gewebestrang gelegt, bis auf etwa 4 mm der Nebenniere genähert werden, ehe die Nebennierenreizung auch an seinem Muskel eine Bewegung auslöst.

Versuch VI.

. Ein Kaninchen, das seit 4 Tagen gehungert hat, wird ins Kochsalzbad gebracht (37,5⁰). Beim Eröffnen der Bauchhöhle ist der Darm völlig ruhig.

Es werden 0,4 ccm einer sehr verdünnten Muscarinlösung (0,5 ccm erzeugten am Frosch nach 20 Minuten Herzstillstand) in die Vena jug. injicirt.

Es tritt darauf gelindes, aber deutliches peristaltisches Kriechen des Darms auf. Es werden jetzt die Electroden in die linke Nebenniere eingestochen und bei einem Rollenabstand von 120 mm gereizt; die Bewegungen stehen sofort. Dasselbe 3 mal mit gleichem Erfolg wiederholt. Es werden nun die Electroden im Umkreis der Nebenniere in das Gewebe eingestochen und wieder gereizt. Eine deutliche Hemmung ist nicht zu constatiren. Wenn das Thier zusammenzuckt, werden die Bewegungen des Darms für einen Moment etwas schwächer. Diese Erscheinung wird aber auch beobachtet, wenn die Electroden in den Iliopsoas, mehrere Centimeter von den Nebennieren entfernt, eingestochen werden und man dann reizt. Es wird nun die Nebenniere von hinten frei präparirt und mit den Fingern etwa 1 cm von ihrer bisherigen Unterlage emporgehoben, so dass sie ausser durch ein medial gelegenes Gewebeband nirgends mit der Umgebung in Berührung steht. Jetzt werden die Electroden in sie eingestochen, und auf Reizung stehen die Darmbewegungen wieder prompt. Diese Reizung wird 3 mal mit gleichem Erfolg ausgeführt. Es werden sodann die Electroden, während die Nebenniere emporgezogen gehalten wird, an der Stelle, wo sie lag, eingestochen und gereizt. Nur wenn das Thier gleichzeitig mit einer local auftretenden Muskelcontraction zusammenzuckt, sind die Darmbewegungen für einen Moment abgeschwächt.

Es werden hierauf die von der linken Nebenniere zum Ganglion ziehenden Nerven unmittelbar vor ihrem Eintritt in letzteres durchschnitten. Reizung der Nebenniere ist jetzt ohne Wirkung auf die Bewegungen des Darms.

Als jetzt die rechte Nebenniere gereizt wird, ist von ihr aus die Hemmung wieder prompt zu erzielen; selbst nachdem durch Injection eines weiteren Cubiccentimeters Muscarinlösung die Peristaltik stellenweise bis zur schnurförmigen Contraction des Darms gesteigert war.

Darauf wurden die Electroden neben dem Stamm des linken Splanchnicus eingestochen und an denselben herangedrängt. Man konnte zwar auch von hier aus die Bewegungen unterdrücken, die Wirkung war aber entschieden eine schwächere, als bei Reizung der rechten Nebenniere.

Versuch VII.

Ein Kaninchen, das 3 Tage gehungert hat, wird ins Kochsalzbad von 38⁰ gebracht.

11 h. 40 m. Beim Eröffnen der Bauchhöhle sind die Därme ganz leer und auch im Magen befindet sich nur wenig Inhalt.

11 h. 43 m. werden 0,2 ccm der in Versuch VI benutzten Muscarinlösung in die Vene injicirt.

11 h. 44 m. tritt ganz schwaches Pendeln des Darms auf.

11 h. 45 m. werden die Bewegungen etwas lebhafter. Es werden jetzt die Electroden ohne Strom in die linke Nebenniere eingestochen. Sofort stehen die Bewegungen.

11 h. 47 m. werden noch 0,2 ccm Muscarinlösung injicirt.

11 h. 48 m. treten lebhafte Bewegungen des Darms auf, die durch Zuführung eines Inductionsstromes bei Rollenabstand von 130 mm zu den in der Nebenniere noch befindlichen Electroden sofort zum Stehen kommen. Die Electroden werden entfernt und nach 2 Minuten treten die Bewegungen wieder auf.

11 h. 52 m. Als die Electroden ohne Strom wieder eingestochen werden, hören die Bewegungen wieder auf, um nach 2 Minuten von neuem aufzutreten und auf Reizung durch den Strom wieder zu verschwinden.

Dieses Experiment wird noch 2 mal mit dem gleichen Erfolg wiederholt.

Versuch VIII.

Ein Kaninchen erhält um 10 h. 2 g Urethan. Nachdem die Bauchhöhle im Kochsalzbad eröffnet ist, werden rechter und linker Vagus bei Rollenabstand 120 mm je 30 Secunden gereizt. Es treten keine Bewegungen an dem durch eine Klemme gegen das Duodenum hin abgesperrten leeren Dünndarm auf.

Es werden jetzt beiderseits die Nebennieren so weit von ihrer Unterlage lospräparirt, dass sie nur noch an ihrem medialen Rande mit der Umgebung zusammenhängen.

Reizung der Vagi wie bisher ohne Wirkung.

Darauf wird eine Ligatur an die beiden von den Nebennieren zum Ganglion ziehenden Nervenfäden mit dem sie umschliessenden Gewebe hart an den Nebennieren angelegt und die letzteren beiderseits exstirpirt.

Reizung des rechten Vagus erzeugt jetzt nach 1—2 Secunden sehr heftige Bewegungen des Darms. Reizung des linken Vagus ist ebenfalls, aber weniger wirksam.

Es wird jetzt das Thier so weit aus dem Wasser gezogen, dass der zum Ganglion ziehende durchschnittene Gewebestrang über Wasser zu reizen ist.

Die durch Vagusreizung erzeugte Bewegung lässt sich durch Reizung dieser Fäden in einer Entfernung von etwa 8 mm vom Ganglion prompt unterdrücken.

Die aus diesen Versuchen hervorgehende Thatsache, dass sowohl Reizung der Nebenniere als der von der Nebenniere zum Ganglion führenden Nerven den in Bewegung befindlichen Darm unmittelbar in Ruhe versetzt, dürfte als eine weitere Bestätigung der oben von uns gefundenen Thatsache anzusehen sein, dass in den von der Nebenniere zum Ganglion ziehenden Nerven in der That Hemmungsbahnen für die Darmbewegung verlaufen. Um zu erfahren, ob der Hauptstamm

des Splanchnicus, welcher direct zum Ganglion geht, ebenfalls l
mend wirkende Nerven enthalte, wurde zum Schluss bei eir
Versuchen nach Exstirpation der Nebennieren die Reizung desse
vorgenommen; wie das folgende Protokoll zeigt, liessen sich in
That die durch Vagusreizung erzeugten Bewegungen unterdrück

Versuch IX.

Ein vom Futter genommenes Kaninchen wird um

3 h. 10 m. ins Kochsalzbad gebracht (38⁰). Nach Eröffnung Bauchhöhle erzeugt Vagusreizung an dem schwach gefüllten Darm Bewegungen.

3 h. 20 m. werden die beiden Splanchnici durchschnitten. Reizung des rechten Vagus bei Rollenabstand 120 mm erzeugt eine schwache Bewegung; Reizung des linken Vagus ist ohne Wirkung.

3 h. 30 m. werden die beiden Nebennieren exstirpirt. Auf Re des rechten Vagus treten jetzt sehr energische Bewegungen des I auf; bei Reizung des linken Vagus sind die Bewegungen schwäch

3 h. 35 m. Es wird, nachdem durch Reizung des rechten Vagu Darm in Bewegung versetzt ist, gleichzeitig der linke Splanchnicus Wasser gereizt. Die Bewegungen des Darms stehen sofort unte bleichen der Gefässe, welche durch die Splanchnicusdurchschne hyperämisch geworden waren. Diese combinirte Reizung beider N wird 5 mal mit gleichem Erfolg wiederholt.

Einfluss der Nebennierenreizung auf die Harnsecretion.

Es möge erlaubt sein, hier noch zweier Versuche zu erwä welche zwar zu den Bewegungen des Darms in keiner Bezie stehen, aber von Interesse sein dürften hinsichtlich einer eventu physiologischen Beziehung zwischen Nebennieren und Nieren.

Da meine anatomischen Präparate gezeigt hatten, dass N aus der Nebenniere auch zum Nierengeflecht ziehen, stellte ich suche an, um zu sehen, ob die Nebennierenreizung auch au Harnsecretion einen Einfluss auszuüben im Stande sei. Da anz men war, dass die Eröffnung der Bauchhöhle an der Luft, in Ausdehnung, wie sie zu der isolirten Reizung der Nebennieren n war, die Circulation wie am Darm so auch in den Nieren beeint tigen und damit die Secretion derselben verändern werde, so w auch bei diesen Versuchen die Thiere in die Kochsalzlösung geb Um unter diesen Bedingungen die Secretion beobachten zu kö verfuhr ich folgendermassen. Ich nahm ein hohes becherför Glasgefäss, das einige Centimeter über seinem Boden seitlich Tubus hatte. Dieser Tubus wurde mit einem Kork verschl durch welchen zwei feine Glasröhren geführt waren, die nach bis in die Mitte des Gefässes reichten, nach aussen mit kleinen

Klemmen verschlossenen Schläuchen versehen waren. Nach Eröffnung der Bauchhöhle des Thieres im Kochsalzbade wurden die gebräuchlichen Canülen in die Ureteren unter Wasser eingebunden, das erwähnte Gefäss ins Bad eingesenkt, und mit den Canülen durch die Schläuche die Röhrchen verbunden, aus welchen nun nach Beseitigung der Klemmen der Harn tropfenweise in den wasserfreien Raum des Gefässes fiel und hier in einer kleinen Schale aufgefangen werden konnte. Nachdem die Secretionsgeschwindigkeit, welche durch Injection von Coffeïn in die Vene noch gesteigert wurde, bestimmt war, reizte ich nach Einstechen der Electroden die Nebennieren bei einem Rollenabstand von 120 mm, und es zeigte sich, wie aus den folgenden beiden Protokollen ersichtlich, dass durch diese Reizung jedes Mal sofort die Secretionsgeschwindigkeit in ganz erheblicher Weise herabgesetzt wurde.

Versuch X.

Ein Kaninchen erhält 3 h. 10 m. 1,5 g Chloralhydrat per os.

6 h. — m. wird das Thier ins Kochsalzbad gebracht (38,5°) und die Ureterencanülen eingebunden.

6 h. 10 m. Injection von 0,04 g Coffeïn natr. salicyl. in die Vena jugularis.

6 h. 15 m. Es fallen 8 Tropfen Harn pro Minute aus der linken Ureterencanüle.

Es wird die linke Nebenniere nach Einstechen der Electroden bei Rollenabstand 120 mm gereizt.

Es fällt pro Minute nur 1 Tropfen aus der Canüle.

6 h. 20 m. Injection von 0,02 g Coffeïn.

Es fallen 6 Tropfen Harn pro Minute aus der linken Ureterencanüle. Auf Reizung der linken Nebenniere, Rollenabstand 120 mm, sinkt sofort wieder die Secretionsgeschwindigkeit auf 1 Tropfen pro Minute.

6 h. 30 m. Injection von 0,02 g Coffeïn.

Es steigt die Secretion wieder auf 6 Tropfen pro Minute. Auf Reizung der Nebenniere wieder 1 Tropfen pro Minute.

Versuch XI.

Ein Kaninchen erhält 11 h. 30 m. 1,5 g Chloralhydrat per os.

12 h. 10 m. wird es ins Kochsalzbald (39°) gebracht und die Ureterencanülen eingebunden.

12 h. 20 m. Injection von 0,04 g Coffeïn. natr. salic. in die Vena jugularis.

12 h. 40 m. Aus beiden Ureterencanülen zusammen fallen pro Minute 7 Tropfen.

12 h. 43 m. 13 Tropfen pro Minute aus beiden Ureteren.

12 h. 48 m. 24 Tropfen pro Minute aus beiden Ureteren.

12 h. 49 m. Die linke Nebenniere wird nach Einstechen der Elec-

troden mit einem Strom bei Rollenabstand 120 mm gereizt; darauf 7 Tropfen pro Minute.

12 h. 51 m. die Reizung wird unterbrochen.

12 h. 52 m.	wieder	9	Tropfen p. Min. aus dem linken Ureter allein.
12 h. 54 m.	gereizt	1	
12 h. 56 m.	Reizung unterbrochen	9	
12 h. 58 m.	ohne Reizung	10	
1 h. — m.	Reizung	6	

Diese Beeinflussung der Function der Nieren beruht offenbar auf einer vasomotorischen Wirkung, wofür auch der Umstand spricht, dass sich in zwei Versuchen, bei welchen die Carotis des Thieres mit einem Manometer verbunden war, bei der Reizung der Nebenniere eine Drucksteigerung von 15—20 mm nachweisen liess. Dass es sich dabei um eine Reizung der neben der Nebenniere zum Nierengeflecht ziehenden sympathischen Nerven durch Stromschleifen gehandelt habe, ist nach dem oben mitgetheilten Controllversuche kaum anzunehmen, da die leitenden Spitzen der Electroden sich auch in diesen Versuchen während der Reizung in der Mitte des Organs befanden.

Einfluss der Vagi auf die Magenbewegungen einerseits und auf die Darmbewegungen andererseits.

Schon gelegentlich der ersten Versuche, bei welchen nach Exstirpation der Nebenniere am Hungerthier der Vagus gereizt wurde, hatte es mir wiederholt den Eindruck gemacht, als ob die Wirkung auf den Darm eine verschieden starke sei, je nachdem man den Strom auf den rechten oder linken Vagusstamm einwirken lässt.

Auch Sanders-Enz[1]) theilt mit, dass er einen derartigen Unterschied wiederholt beobachtet habe. Andere freilich, wie z. B. Martin (l. c.) geben ausdrücklich an, dass sie die Wirkung der beiden Nerven stets gleich gefunden hätten. Ich schenkte diesem Punkte bei meinen Versuchen eine besondere Aufmerksamkeit und konnte sehr bald constatiren, dass in der That die oben angegebene Ungleichheit der Wirkung beider Vagi besteht.

Es lag am nächsten, daran zu denken, dass dieselbe einfach in den anatomischen Verhältnissen begründet sei. Um mich in dieser Richtung zu orientiren, präparirte ich am Schluss eines Versuches, bei welchem der Unterschied in der Wirkung besonders klar hervorgetreten war, nach Eröffnung der Brusthöhle die beiden Nerven in ihrem ganzen Verlauf vom Halse ab, am Oesophagus entlang, bis zu

1) Pflüger's Archiv. VI. Bd. S. 281. 1872.

ihrem Durchtritt durchs Zwerchfell, liess dabei aber den Magen und Darm im Bade, so dass sie vor dem Einfluss der Luft geschützt und somit erregbar blieben. Bei Reizung der Nerven in ihrem Verlauf am Halse und in der Brusthöhle in verschiedener Höhe zeigte sich nun stets, dass der linke Vagus vornehmlich auf den Magen und zwar auf den bisher wenig sichtbar gewesenen Fundus wirkte und denselben in starke Bewegung versetzte, während der Darm durch ihn nur wenig beeinflusst wurde. Auf Reizung des rechten Vagus dagegen gerieth fast ausschliesslich der Darm in Bewegung. Als nun beide Nerven weiter durch das Zwerchfell in die Bauchhöhle freigelegt wurden, stiess ich auf zwei Fäden, welche in der Gegend der Cardia vom linken zum rechten Vagus hinüberzogen, wie es die nebenstehende Figur 4 zeigt.

Fig. 4.



Schon von Schiff[1]), Hartung[2]) u. A. sind derartige Verbindungen zwischen den beiden Nerven beschrieben worden, ohne dass man indessen deren Bedeutung experimentell näher geprüft hätte.

Da in dem vorliegenden Fall die Vermuthung nahe lag, dass der oben genannten Nervenverbindung der linke Vagus seine wenn auch schwache Wirkung auf den Darm verdanke, so wurde dieselbe durchschnitten und die beiden Nervenstämme von Neuem gereizt.

In der That entsprach der Erfolg der obigen Annahme; denn es blieb jetzt auf Reizung des linken Stammes der Darm in Ruhe, während sich der Fundus wie vorher energisch zusammenzog, der rechte Stamm aber hatte seine alte Wirksamkeit behalten.

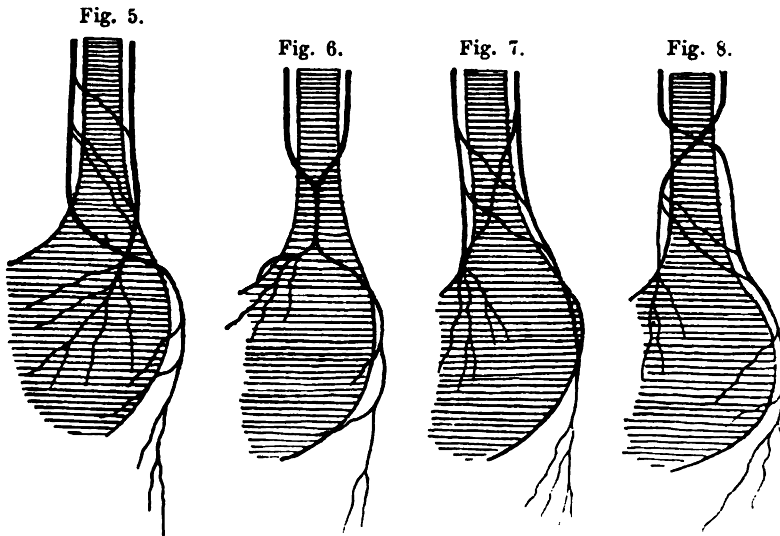
Wie die weitere Präparation ergab, entsprach diese Wirkung durchaus auch dem endlichen Verlauf der beiden Nervenstämme. Denn während sich der linke am Fundus des Magens ausbreitete, verlief der rechte am Magen vorbei, indem er zu diesem nur wenige dünne Fäden abgab, dem Ganglion coeliacum zu. In der Nähe desselben löste

1) Schweizer Monatshefte der prakt. Med. V. Bd. S. 323.

2) Ueber den Einfluss des Nerv. vagus auf die Bewegungen des Magens. Inaug.-Diss. Giessen 1860.

er sich in zahlreiche Fäden auf, von denen ein Theil sich in das Ganglion einsenkte, während andere den Gefässen folgend direct gegen den Darm hin ausstrahlten.

Bei den weiterhin angestellten Versuchen zeigte sich, dass nicht etwa, wie in dem geschilderten Fall, der rechte Vagus immer auf den Darm, der linke auf den Magen wirkt, sondern dass eben so häufig das umgekehrte Verhältniss statt hat. Stets aber fand sich, sei es in der Nähe des Zwerchfells, sei es weiter aufwärts, eine Brücke von Nervenfäden zwischen den beiden Stämmen, nach deren



Durchschneidung die getrennte Wirkung der beiden Nerven auf Magen und Darm deutlich hervortrat. Bald zogen, wie in dem eben beschriebenen Falle, einer oder mehrere Fäden vom rechten zum linken Vagus, bald vom linken zum rechten. Gelegentlich war durch den gegenseitigen Austausch von Fäden ein reguläres Chiasma gebildet. Immer aber entsprach der Art und Stärke der Verbindung durch diese Fäden die bei Reizung der Vagi am Hals constatirte Wirkung auf den Darm. Es darf freilich bei der Präparation nicht übersehen werden, dass sich gelegentlich die beiden Hauptstämme der Vagi in ihrem Verlauf hinter dem Oesophagus kreuzen können, was sehr leicht zu Verwechslungen Anlass giebt. Die beigegebenen Zeichnungen (Fig. 5—8) mögen einige der erwähnten Variationen veranschaulichen.

Die Angabe von Sanders, dass der linke Vagus besonders den Darm beherrsche, dürfte darauf beruhen, dass derselbe nur einige,

venige Fälle beobachtete, bei welchen zufällig dieses Verhältniss estand. Eine regelmässige Bevorzugung eines Nerven für den Darm abe ich, wie gesagt, nicht constatiren können, denn unter 37 von ir beobachteten Fällen fand ich 17 mal den rechten Vagus, 15 mal en linken ausgesprochen stärker auf den Darm wirkend und in Fällen war die Wirkung beider Nerven sich ziemlich gleich. Bei r Präparation aber führte in 10 Fällen der rechte Vagus, in Fällen der linke Vagus zum Darm und in 2 Fällen lag ein regures Chiasma vor. Aus diesen Versuchen dürfte hervorgehen, dass n beiden Vagi im Grunde eine getrennte Wirkung auf den Magen d Darm zukommt, welche aber durch den gegenseitigen Aususch von Fäden verschiedene Veränderungen erleiden kann. Die iffassung Braam-Houckgeest's, die Vagusreizung erzeuge nur ne Contraction des Magens, ist demnach eine irrthümliche. Auch e sich widersprechenden Angaben der verschiedenen Experimentaren, von denen die einen auf Vagusreizung nur Bewegungen des agens, die anderen nur solche des Darms, und wieder andere solche ider Theile auftreten sahen, mögen ihren Grund zum Theil in den sprochenen anatomischen Verhältnissen haben.

Pharmakologische Untersuchungen.

Nachdem es durch die vorstehenden Untersuchungen gelungen ar, am ruhenden Darm nach Beseitigung der hemmenden Einflüsse it völliger Sicherheit Darmbewegungen hervorzurufen und vorhandene ewegungen durch Reizung der Nebenniere zu hemmen, war die rundlage für eine genauere Untersuchung der Wirkung der Arzneiittel und Gifte auf die Darmbewegungen geschaffen.

Für eine erschöpfende Behandlung dieses Themas würde eine eihe von speciellen Arbeiten erforderlich sein. Ich habe mich deslb hier nur auf einzelne Gifte, und zwar das Muscarin, Physogmin, Atropin und Morphin beschränkt.

1. Muscarin und Physostigmin.

Zunächst fragte es sich, ob die durch verschiedene Gifte hervorrufenen Darmbewegungen durch die hemmende Wirkung der ergten Nebenniere unterdrückt werden können.

Wir haben schon erwähnt, dass man im Stande ist, die durch hr kleine Mengen Muscarin erzeugten, nicht sehr heftigen Darmwegungen durch Reizung der Nebenniere aufzuheben. Zu unterchen war aber, ob auch die bei Anwendung grösserer Muscaringaben ftretenden, sehr heftigen Bewegungen sich durch die Nebennieren-

reizung würden beeinflussen lassen. Es wurden deshalb die im Folgenden wiedergegebenen Versuche angestellt.

Versuch XII.

Ein Kaninchen, das mehrere Tage gehungert hat, wird ins Kochsalzbad gebracht.

11 h. — m. Die Därme sind ruhig. Es werden 0,1 ccm einer Muscarinlösung in die Vena jugul. injicirt, von welcher 1 Tropfen Stillstand des Froschherzens nach 15 Minuten bewirkt.

11 h. 2 m. entsteht eine deutliche Peristaltik des Darms, welche durch Reizung der linken Nebenniere bei Rollenabstand 120 mm sofort unterdrückt wird.

11 h. 10 m. Injection von 0,1 ccm Muscarinlösung. Die Bewegungen des Darms werden heftiger, sind aber durch Reizung der Nebenniere mit der gleichen Stromstärke immer noch zu unterdrücken.

11 h. 20 m. Injection von 0,2 ccm Muscarinlösung. Die Peristaltik ist jetzt sehr heftig. Der Darm contrahirt sich stellenweise zur Schnur; Reizung der rechten sowohl wie der linken Nebenniere, selbst bei einem Rollenabstand von 80 mm, ist ohne Wirkung; ebenso die directe Reizung des Splanchnicus.

11 h. 30 m. Die Heftigkeit der Bewegungen lässt etwas nach, die Reizung des Splanchnicus ist wie bisher ohne Wirkung. Die Reizung der rechten und linken Nebenniere mit einem Strom bei Rollenabstand 80 mm unterdrückt die Bewegungen.

11 h. 45 m. sind die spontanen Bewegungen des Darms sehr schwach geworden. Es werden nun die beiden Nebennieren entfernt. Sofort werden die Bewegungen bedeutend energischer, die Füllung der Gefässe ist dabei unverändert geblieben.

11 h. 48 m. werden die beiden Splanchnici durchschnitten. An Stelle der bisher vorhandenen normalen, mittleren Füllung der Gefässe tritt eine starke Hyperämie auf. Die Bewegungen bleiben wie vorher.

Reizung des Splanchnicus bei Rollenabstand 80 mm ist ohne Einfluss auf die Bewegungen.

Versuch XIII.

Ein sehr mageres Kaninchen, das 1 Tag gehungert hat, wird ins Kochsalzbad gebracht (39°). Die Därme sind mässig gefüllt.

5 h. 5 m. werden in die Vena jug. 0,1 ccm Muscarinlösung injicirt. Es entsteht ein schwaches Kriechen des Darms, das durch Reizung der linken Nebenniere bei Rollenabstand 120 mm leicht zu unterdrücken ist.

5 h. 10 m. Injection von 0,1 ccm Muscarinlösung in die Vene. Die Bewegungen des Darms werden heftiger, sind aber noch für 10 Secunden zu unterdrücken durch Nebennierenreizung, bei Rollenabstand 120 mm.

5 h. 20 m. Injection von 0,2 ccm Muscarinlösung. Die Darmbewegungen werden recht heftig. Reizung der Nebennieren bei Rollenabstand 120 mm ist ohne Einfluss. Bei Rollenabstand 80 mm kann aber noch für einige Secunden die Bewegung aufgehoben werden. Splanchnicusreizung ist völlig wirkungslos.

5 h. 22 m. Injection von 0,1 ccm Muscarinlösung. Die Bewegungen stehen auf Reizung der Nebennieren bei Rollenabstand 80 mm nur in dem Moment, wo der Strom eintritt. Splanchnicus wirkungslos.

5 h. 25 m. Injection von 0,2 ccm Muscarinlösung. Der Darm contrahirt sich zur Schnur, Nebennieren- und Splanchnicusreizung bei Rollenabstand 50 mm ohne jeden Einfluss.

Es zeigen diese Versuche, dass in der That durch Reizung der Nebennieren die durch Muscarin erzeugten Bewegungen noch unterdrückt werden können, wenn sie bereits eine ganz bedeutende Heftigkeit erlangt haben, dass aber, sobald ein gewisser Grad der Muscarinwirkung erreicht ist, die von der Nebenniere aus zu erzielende Hemmungswirkung machtlos wird.

Die durch das Muscarin hervorgerufenen Darmbewegungen und Darmkrämpfe hängen bekanntlich von einer Erregung der motorischen Nervenelemente der Darmwand ab. Das Physostigmin dagegen erregt direct die Darmmusculatur und erzeugt dadurch ebenfalls Bewegungen oder krampfartige Zusammenziehungen des Darms. Es war daher von besonderem Interesse zu untersuchen, ob auch diese durch die Hemmungsreizung unterdrückt werden würden. Die nachfolgenden Versuche zeigen, dass dies in der That der Fall ist.

Versuch XIV.

4 h. 50 m. Ein Kaninchen, das 8 Tage gehungert hat, wird ins Kochsalzbad gebracht (38,5°). Bei Eröffnung der Bauchhöhle ist der Darm ganz ruhig. Duodenum abgeklemmt.

4 h. 55 m. 0,8 mg Physostigmin. salicyl. in die Vena jugul. injicirt. Keine Peristaltik.

4 h. 56 m. 0,6 mg Physostigmin. salicyl.; der Darm macht kriechende Bewegungen, welche auf Reizung der linken Nebenniere bei Rollenabstand von 120 mm sofort stehen.

5 h. 1 m. Gereizt mit gleichem Erfolg.

5 h. 2 m. 0,8 ccm Phys. inj.; stärkere Peristaltik, stellenweise Contraction des Darms zur Schnur. Reizung der linken Nebenniere erschlafft den Darm sofort.

5 h. 5 m. Der ganze Darm fest contrahirt. Nebennierenreizung jetzt ohne Wirkung.

5 h. 10 m. Der Darm beginnt stellenweise zu erschlaffen.

Reizung der rechten Nebenniere lässt sofort den ganzen Darm in schlaffe Ruhe übergehen, nach Unterbrechung der Reizung wieder Zustand wie um 5 h. 10 m.

5 h. 12 m. dasselbe mit gleichem Erfolg wiederholt.

5 h. 17 m. 0,4 mg: Lebhafte Peristaltik, welche durch Nebennierenreizung aber noch zu unterdrücken ist.

5 h. 20 m. Beide Nebennieren exstirpirt. Jetzt sofort starke Contraction des Darms zur Schnur, sehr anhaltend.

Versuch XV.

Kaninchen, das seit 6 Tagen gehungert hat, wird

5 h. 55 m. ins Kochsalzbad gebracht (38°); Bauchhöhle eröffnet, Darm mässig injicirt, ruhig; Duodenum wird abgeklemmt.

6 h. — m. 0,4 ccm = 0,8 mg Physostigmin salic. in die Vena jug. injicirt. Es entsteht eine leichte Peristaltik, welche auf das blosse Einstechen der Electroden in die linke Nebenniere sofort steht.

6 h. 3 m. 0,4 ccm = 0,8 mg Physostigmin injicirt; sofort wieder Bewegung des Darms.

6 h. 4 m. Der Darm ist stark contrahirt, auf Reizung der linken Nebenniere mit einem Inductionsstrom bei 120 mm Rollenabstand tritt sofort Erschlaffen des Darms ein.

6 h. 7 m. Wiederholung der Reizung mit gleichem Erfolg.

6 h. 8 m. 0,2 ccm = 0,4 mg Physostigmin, sehr starke Peristaltik des Darms, die auf Nebennierenreizung wieder sofort verschwindet.

6 h. 11 m. 0,2 ccm = 0,4 mg Physostigmin injicirt, Peristaltik immer sehr lebhaft; rechte Nebenniere gereizt: Es stehen die Bewegungen sofort.

6 h. 14 m. 0,4 ccm = 0,8 mg Physostigmin, starke Peristaltik, durch Reizung der rechten Nebenniere nicht mehr zu unterdrücken, selbst bei einem Rollenabstand von 80 mm, ebensowenig von der linken Nebenniere aus.

6 h. 20 m. Nebennierenreizung beiderseits immer noch unwirksam.

6 h. 23 m. schwächeres Kriechen des Darms, durch Reizung der linken Nebenniere bei Rollenabstand 120 mm zu unterdrücken.

6 h. 25 m. 0,2 ccm = 0,4 mg: Starke Bewegungen, die Reizung der Nebennieren, sowie die des Splanchnicus selbst bleibt jetzt dauernd unwirksam.

Aus diesen Versuchen mit Muscarin und Physostigmin folgt, dass durch die Hemmungswirkung der gereizten Nebennieren Darmbewegungen von bedeutender Stärke unterdrückt werden, mögen diese nun durch Erregung der motorischen Nervenelemente in der Darmwand oder der Darmmusculatur verursacht sein. Erst wenn die Zusammenziehung einen krampfartigen Charakter annimmt, hört nach beiden Giften der hemmende Einfluss der Nebennierenreizung auf.

2. Atropin.

Die nach Injection kleiner Atropingaben ins Blut auftretenden Bewegungen des Darms führt Keuchel[1]) auf eine Lähmung der Hemmungsapparate desselben zurück. Dieser Auffassung gegenüber ist aber zu berücksichtigen, dass von anderer Seite eine directe Erregung der Musculatur durch kleine Atropingaben angenommen wird, welche gleichfalls die Ursache der betreffenden Bewegungen sein

1) Keuchel, Das Atropin und die Hemmungsnerven. Inaug.-Diss. Dorpat 1868.

kann.[1]) Es wurden deshalb von mir einige Versuche angestellt, um neue Anhaltepunkte für die Beurtheilung dieser Frage zu gewinnen. Ferner sollte aber auch geprüft werden, wie sich gegenüber der allgemein angenommenen lähmenden Wirkung des Atropins auf die Ganglien die Vagusreizung verhält.

Beginnen wir mit der Betrachtung eines an einer Katze angestellten diesbezüglichen Versuches.

Versuch XVI.

Eine Katze, die 3 Tage gehungert hat, wird um

11 h. 30 m. ins Wasserbad (38°) gebracht. Vagusreizung rechts und links bei Rollenabstand von 120 mm während 30 Secunden ohne Wirkung.

11 h. 50 m. Die beiden Nebennieren werden exstirpirt. Es entsteht keine Hyperämie. Reizung des linken Vagus erzeugt nach 8 Secunden schwaches Kriechen und Pendeln, Reizung des rechten Vagus nach 9 Secunden energische Bewegungen.

12 h. 10 m. werden in die Vena jug. 1,2 mg Atropin. sulf. injicirt. Der Darm wird etwas blasser, bleibt aber ruhig.

12 h. 20 m. noch 1 mg Atropin injicirt.

12 h. 22 m. macht der Darm ganz schwache spontane Bewegungen. Vagus rechts und links jetzt während 40 Secunden gereizt, ohne Wirkung zu erzielen.

12 h. 35 m. Es werden 10 ccm 1 proc. Kochsalzlösung in eine Darmschlinge injicirt. Sie ist prall gespannt, aber weder spontan, noch auf 30 Secunden anhaltende Vagusreizung treten Bewegungen auf.

12 h. 40 m. Es wird Muscarin in die Vene injicirt, aber ohne irgend eine Bewegung am Darm hervorzurufen.

Puls und Athmung waren stets gut. Weder durch (Erstickung) Verschluss der Trachealcanüle während 2 Minuten, noch durch Abkühlung des Darms sind Bewegungen hervorzurufen.

Es zeigt dieser Versuch zunächst, dass bei der Katze durch die angewandte kleine Atropinmenge der Einfluss der Vagusreizung ebenso wie der des Muscarins, der Erstickung und der Abkühlung aufgehoben wird. Ausserdem geht aber auch aus dem Versuch hervor, dass die nach intravenöser Atropininjection auftretenden Darmbewegungen von einer Lähmung der Hemmungsnerven der Nebennieren nicht abhängen können, da solche Bewegungen auch nach der Exstirpation der Nebennieren am vorher ruhigen Darm auftraten.

Im ersten Theil des nächsten Versuches wurde bei einem Kaninchen die Injection der Atropinlösung direct in das Darmlumen gemacht. Wie das Protokoll zeigt, traten an der Schlinge, in welche

1) Vgl. Schmiedeberg, Arzneimittellehre. 1888. S. 67. Hagen, Ueber die Wirkung des Atropins auf den Darmkanal. Inaug.-Diss. Strassburg 1890. S. 25.

injicirt worden war, Bewegungen auf, während der übrige Darm ruhig blieb.

Hieraus folgt, dass es sich bei den durch Atropin angeregten Bewegungen um eine directe Erregung der Darmwand handelt.

Aus dem zweiten Theil dieses Versuches ersieht man, dass das Atropin am Kaninchen auch nach Exstirpation der Nebennieren die Peristaltik kräftig anregt. Auch konnte die Vagusreizung durch das Atropin unwirksam gemacht werden; man musste aber, da die Kaninchen im Verhältniss zu den Katzen gegen Atropin sehr unempfindlich sind, eine bedeutend grössere Giftmenge anwenden.

Versuch XVII.

Ein Kaninchen, das 3 Tage gehungert hat, wird ins Kochsalzbad gebracht.

5 h. 55 m. Beim Eröffnen der Bauchhöhle die Därme ruhig, mässig injicirt, leer. Vagusreizung rechts und links je 25 Secunden mit einem Inductionsstrom bei Rollenabstand von 120 mm ohne Wirkung.

5 h. 58 m. werden die beiden Nebennieren entfernt, es entsteht auf Vagusreizung, rechts und links bei 120 mm. Rollenabstand, eine pendelnde und kriechende Bewegung. Hyperämie ist nach der Exstirpation nicht aufgetreten.

6 h. 20 m. wird in eine abgeklemmte Schlinge des Dünndarms 25 mg Atropin injicirt. Diese Schlinge fängt an spontan sich zu bewegen.

6 h. 40 m. Als wieder die Schlinge in Ruhe, erzeugt Vagusreizung am Dünndarm energische Bewegung, an der injicirten Schlinge ebenfalls, und zwar noch etwas stärker als an den übrigen.

6 h. 50 m. Es werden 4 ccm = 100 mg Atropin langsam in die Vena jug. injicirt. Es entsteht eine colossale Peristaltik, der Darm contrahirt sich bis zur Schnur. Als Ruhe eingetreten, erzeugt Vagusreizung rechts und links keine Bewegung mehr.

7 h. 5 m. Vagi wie bisher unwirksam.

Nach den beiden bisher beschriebenen Versuchen konnte man immer noch annehmen, dass bei den nach Atropin auftretenden Darmbewegungen der Wegfall eventueller, von der Nebenniere unabhängiger, im Hauptstamm des Splanchnicus direct verlaufender Hemmungseinflüsse gleichzeitig mit im Spiele sei.

Durch den folgenden Versuch wird auch dieser Einwand hinfällig, da hier nach Exstirpation der Nebennieren und Durchschneidung des Splanchnicus durch Atropininjection noch Bewegungen erzeugt wurden (vgl. 1 h. 40 m.).

Im Uebrigen bestätigt der Versuch die Ergebnisse der beiden vorigen.

Versuch XVIII.

Ein Kaninchen, das 5 Tage gehungert hat, wird

11 h. 30 m. ins Kochsalzbad gebracht (38°). Beim Eröffnen der

Bauchhöhle sind die Därme leer, mässig injicirt und verhalten sich völlig ruhig. Das Duodenum wird unten abgeklemmt, wie immer.

Vagusreizung rechts und links während 30 Secunden bei einem Rollenabstand von 120 mm ist ohne Einfluss auf den Darm.

11 h. 40 m. werden 25 mg Atropin in die Vene injicirt, der Darm bleibt ruhig.

11 h. 45 m. Reizung der Vagi während 30 Secunden bei einem Rollenabstande von 120 mm ohne Wirkung. Es werden weitere 25 mg Atropin injicirt.

11 h. 55 m. Es ist alles ruhig geblieben. Vagusreizung rechts und links ohne Wirkung.

12 h. — m. 25 mg Atropin. Das Duodenum macht oberhalb der angelegten Klemme spontan starke peristaltische Bewegungen; es ist rund gefüllt. Der übrige Darm ist völlig ruhig.

12 h. 7 m. Vagusreizung rechts und links ist auf den leeren Dünndarm ohne Wirkung.

12 h. 9 m. 25 mg Atropin. Vagusreizung wirkt nicht.

12 h. 10 m. Die beiden Nebennieren werden entfernt. Hyperämie tritt nicht auf. Der Darm beginnt spontan schwach zu kriechen.

12 h. 20 m. Vagusreizung rechts und links ruft jetzt kriechende und pendelnde Bewegungen hervor, aber nur schwach.

12 h. 36 m. Vagusreizung so gut wie ohne Einfluss auf den Dünndarm.

1 h. — m. Die Splanchnici beiderseits durchschnitten. Es entsteht eine sehr starke Hyperämie des Darms, der jetzt spontane Bewegungen macht.

Vagusreizung ist aber noch ohne Einfluss; Reizung des peripheren Splanchnicusstumpfes hebt die spontanen Bewegungen unter Erbleichen des Darms auf.

1 h. 38 m. Vagusreizung, besonders rechts, erzeugt wieder deutliche Bewegung, ein Zeichen, dass die Wirkung des injicirten Atropins nachlässt.

1 h. 40 m. 30 mg Atropin injicirt, es tritt zunächst Bewegung des Darms spontan ein.

1 h. 42 m. Der hyperämische Darm wieder in Ruhe. Vagusreizung nur schwache Bewegungen auslösend.

1 h. 48 m. 20 mg Atropin, keine spontane Bewegung.

1 h. 50 m. Vagusreizung völlig wirkungslos. Directe Reizung der Musculatur veranlasst noch energische Contraction derselben.

Es geht also aus diesen Versuchen übereinstimmend hervor, dass unter dem Einfluss des Atropins die Fähigkeit des Darms, auf Vagusreizung in Bewegung zu gerathen, vermindert und schliesslich zu einer Zeit, wo die Musculatur direct noch durchaus erregbar ist, vollständig aufgehoben wird. Die durch das Atropin bewirkte Lähmung der motorischen Nervenelemente in der Darmwand verhindert also das Zustandekommen der Vaguswirkung. Man darf daher annehmen, dass der Vagus bei der Reizung jene motorischen Nerven und nicht die Darmmusculatur erregt.

Der Umstand, dass die Vagusreizung zu der Zeit, wo infolge der Atropininjection spontane Bewegungen auftreten, keine Vermehrung ihrer Wirksamkeit zeigt, macht es ferner unwahrscheinlich, dass diese Bewegungen die Folge einer Lähmung des Hemmungsapparates seien. Ebenso spricht gegen diese Annahme das Auftreten jener Bewegungen auf Atropininjection nach der Exstirpation der Nebennieren und der Durchschneidung des Splanchnicus.

3. Morphin.

Eine genügende Erklärung, wie die in der Praxis so vielfach verwendete beruhigende Wirkung des Opiums auf den Darm zu Stande kommt, existirt wunderbarer Weise bis heute noch nicht. Die Erfahrung hat gelehrt, dass bei subcutaner Application das Morphin entschieden weniger energisch auf die Darmbewegungen einwirkt, als wenn es per os genommen wird. Dieser Umstand macht es schon von vornherein sehr wahrscheinlich, dass es sich bei der innern Anwendung vornehmlich um eine locale Wirkung des Morphins auf in der Darmwand gelegene Theile handelt. Bisher hat jedoch eine solche Wirkung experimentell nicht nachgewiesen werden können.

Die Resultate der Untersuchung, welche 1866 von Nasse[1]) angestellt wurde, haben das Verständniss der Wirkung des Morphins auf die Darmbewegungen entschieden erschwert. Nasse zeigte nämlich, dass nach intravenöser Injection von Morphin die Erregbarkeit des Darms, anstatt herabgesetzt zu werden, vielmehr zunehme. Da seine Versuche aber an dem an der Luft freiliegenden Darme angestellt worden waren, so konnte man daran denken, dass das auffallende Ergebniss nur unter dem Einfluss der abnormen Versuchsbedingungen zu Stande gekommen sei. Nothnagel[2]) ging deshalb von Neuem an die Untersuchung dieser Frage, indem er die günstigeren Versuchsbedingungen des Kochsalzbades benutzte. Da er eine locale Wirkung des Morphins auf die in der Darmwand gelegenen Gebilde für wahrscheinlich hielt, obgleich er sie experimentell nachzuweisen nicht im Stande war, so führte er, damit die Klarheit seiner Versuche nicht beeinträchtigt werde, das Morphin nie in das Darmlumen ein, sondern injicirte es stets subcutan. Es ergab sich, dass die nach Einwirkung der Natronsalze unter normalen Verhältnissen entstehende peristaltische Welle nach subcutaner Injection kleiner Gaben Morphins von 0,015 g bis 0,03 g verschwand, um nach grösseren Gaben

1) Beiträge u. s. w., l. c. S. 58.

2) Archiv f. pathol. Anatomie. LXXXIX. Bd. und Beiträge zur Pathologie l. c. S. 62.

von über 0,05 g wieder, und zwar mit grösserer Heftigkeit alsursprünglich, aufzutreten. Aus dieser Erscheinung schliesst Nothnagel, dass die kleinen Morphingaben eine Reizung der Hemmungsapparate des Darms, d. h. der Splanchnicuscentren, bewirken, während die gleichen Nervenapparate durch grössere Gaben gelähmt würden.

Pahl und Berggrün[1]) haben dann für diese von Nothnagel gegebene Erklärung der Morphinwirkung noch weitere experimentelle Beweise beizubringen versucht. Sie durchtrennten bei ihren Versuchsthieren zunächst das Halsmark. Nach diesem Eingriff konnten sie zunächst regelmässig durch Reizung des Vagus Bewegungen des Darms auslösen und bei Berührung mit Natronsalzen trat die charakteristische peristaltische Welle auf. Wurden darauf den Thieren kleinere Gaben von Morphin subcutan injicirt, so verlor die Vagusreizung ihren Einfluss auf den Darm und die Kochsalzreizung erzeugte nur noch eine locale Einschnürung. Nach Durchschneidung des Splanchnicus oder Entfernung des zwischen dem 6. Hals- und 2. Brustwirbel liegenden Abschnittes des Rückenmarks, von welchem man annimmt, dass er das hemmende Splanchnicuscentrum enthalte, zeigte dann Vagus- und Kochsalzreizung wieder dieselbe Wirkung wie vor der Morphiumapplication. Auf Grund dieser Ergebnisse schliessen sich Pahl und Berggrün der Nothnagel'schen Auffassung an, dass es sich bei der Aufhebung der Darmbewegungen durch kleine Morphingaben um eine Reizung jenes Splanchnicuscentrums handle. Wie indessen schon wiederholt erwähnt worden ist, steigert die bei Zerstörung der vasomotorischen Bahnen des Splanchnicus stets auftretende Veränderung der Blutcirculation des Darms dessen Disposition zu Bewegungen sehr wesentlich, so dass das Auftreten der letzteren nach einem derartigen Eingriff nicht ohne Weiteres auf die Entfernung einer Hemmung bezogen werden kann.

Da es mir nun kaum möglich erschien, mit den zu Gebote stehenden Untersuchungsmethoden einen klaren experimentellen Beweis für das Auftreten einer Verstärkung des normalen Tonus der Hemmungsapparate zu erbringen, so wandte ich mich zunächst der Untersuchung der Frage zu, ob wirklich grössere Morphingaben eine Lähmung der Hemmungsapparate bewirkten. Hatten sie diese Wirkung, so musste auf der einen Seite nach Application solcher Gaben der Einfluss der Vagusreizung auf den Darm zunehmen, andererseits durfte aber dann durch Exstirpation der Neben-

1) Arbeiten aus dem Institut f. allgem. u. exp. Pathologie zu Wien 1890. S. 38 ff.)

nieren die Reizbarkeit des Darms keine wesentliche Steigerung erfahren. Es war dies indessen, wie das Experiment lehrte, nicht der Fall. Vor Allem kam es mir darauf an, zu sehen, ob nicht doch durch eine directe locale Wirkung des Morphins die Erregbarkeit des Darms herabgesetzt wird. In der That gelang es sowohl durch Application von Tinctura Opii, als auch von reinem Morphin in das Darmlumen die Erregbarkeit des Darms für Vagusreizung aufzuheben. Als Beispiele mögen folgende Versuche dienen.

Versuch XIX.

Ein Kaninchen, das 3 Tage gehungert hat, wird um

4 h. 25 m. ins Kochsalzbad gebracht (38⁰). Nach Eröffnen der Bauchhöhle Darm leer, mässig injicirt, ruhig.

Auf Berührung mit dem Kochsalzkrystall tritt eine sich nicht über $^1/_2$ cm ausdehnende Contraction ein.

Reizung des rechten und linken Vagus erzeugt bei einer Dauer von 30 Secunden und einem Rollenabstand von 120 mm keine Bewegung.

4 h. 49 m. Intravenöse Injection von 0,08 g Morphin hydrochloricum.

5 h. — m. Kochsalzreizung erzeugt eine ungefähr 2 cm weit sich ausdehnende peristaltische Welle; Vagusreizung links bewirkt stellenweise Kriechen; rechts desgleichen, aber schwächer.

Es hat also in diesem Fall die intravenöse Atropininjection, wie es scheint, die Wirkung der Hemmungsnerven auf den Darm in der That ein wenig abgeschwächt. Dass aber von einer wirklichen Lähmung derselben keine Rede sein kann, geht aus dem Folgenden hervor.

5 h. 2 m. Die Nebennieren werden beiderseits entfernt, die Kochsalzreizung erzeugt jetzt eine sich über 5—6 cm ausdehnende peristaltische Bewegung.

Reizung des rechten und linken Vagus ruft starke Bewegungen hervor.

Nach der Exstirpation der Nebennieren verhält sich also dieser Darm trotz der vor 13 Minuten vorgenommenen Morphininjection genau ebenso wie der Darm eines sonst normalen Hungerthieres, dessen Nebennieren entfernt sind.

5 h. 9 m. 20 mg Morphin hydrochl. in 2 ccm Wasser gelöst, mit der Hohlnadel in eine unmittelbar hinter dem Duodenum befindliche Darmschlinge injicirt.

5 h. 12 m. Es erzeugt Reizung des Vagus in der Schlinge, in welche injicirt wurde, keine Bewegung, wohl aber an dem übrigen Darm.

5 h. 17 m. wirkt die Vagusreizung auf den gesammten Darm nur noch wenig.

5 h. 19 m. kann weder vom rechten noch vom linken Vagus aus durch Reizung eine Bewegung des Darms hervorgerufen werden.

Es hat also die Injection des Morphins in das Darmlumen hier eine ähnliche Wirkung gehabt, wie die intravenöse Injection entsprechend grosser, die Darmganglien lähmender, Atropingaben.

Der folgende Versuch ergab im Wesentlichen die gleichen Re-ultate wie der vorige, nur ist von der lähmenden Wirkung auf die Iemmungsnerven seitens des Morphins hier so gut wie nichts wahr-unehmen.

Versuch XX.

4 h. 10 m. Ein Kaninchen, das 4 Tage gehungert hat, wird ins Kochsalzbad gebracht. Kochsalzreizung erzeugt an dem leeren, mässig ojicirten Darm nur locale Contraction.

Die Vagi durchschnitten, Reizung derselben 30 Secunden bei Rollen-bstand von 120 mm ist ohne Wirkung auf den Darm.

4 h. 25 m. 0,08 g Morphin hydrochl. in die Vene injicirt. Vagus-eizung ohne Wirkung.

Kochsalzreizung erzeugt eine um weniges ausgedehntere Contraction.

4 h. 30 m. Die Nebennieren exstirpirt.

Vagusreizung, besonders die des linken, erzeugt lebhafte Bewegungen es Darms; Kochsalzreizung eine etwa 2 cm weit sich ausdehnende peri-:altische Bewegung.

4 h. 36 m. Der Darm macht spontan schwache Pendelbewegungen.

4 h. 38 m. 10 Tropfen Tinct. Opii simpl. in 10 ccm Wasser mit einer ohlnadel in den oberen Theil des Darms injicirt. Es entsteht zunächst 1 der betreffenden Schlinge, offenbar infolge der Reizwirkung des Alko-ols der angewandten Tinctur, eine Hyperämie und die Schlinge macht hwache Bewegungen.

4 h. 40 m. Vagusreizung wirkt auf diese Schlinge sehr wenig, wäh-nd der übrige Darm noch durch dieselbe in Bewegung versetzt wird.

4 h. 44 m. Die Hyperämie ist verschwunden; auf Vagusreizung tritt n gesammten Darm nur noch ein sehr schwaches Pendeln auf.

Diese Versuche zeigen also, dass der von den Nebennieren aus-hende oder von ihnen vermittelte Hemmungstonus durch grössere orphingaben nicht wesentlich herabgesetzt wird, da erst nach r Exstirpation der Nebennieren die Vagusreizung dem Fortfall der emmungswirkung entsprechend wirksam wird. Der Umstand aber, ss zunächst nur diejenige Schlinge, in welche das Morphin oder oium unmittelbar gebracht wurde, auf Vagusreizung nicht mehr re-irte, spricht dafür, dass bei der therapeutisch gebräuchlichen, inneren nwendung des Opiums als Beruhigungsmittel für den Darm es sich r Allem um eine locale Wirkung des Alkaloids auf in der Darm-and gelegene Apparate handelt, infolge deren die Reize, welche sonst ewegungen auszulösen im Stande sind, wirkungslos werden.

X.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

92. Ueber die künstliche Darstellung einer resorbirbaren Eisenalbuminverbindung.

Von

Dr. **Pio Marfori.**

In den letzten Jahren ist die Frage nach der Resorbirbarkeit der Eisenverbindungen und nach ihrem Verhalten im Organismus lebhaft discutirt worden; man hat sich durch zahlreiche wichtige Untersuchungen bemüht, dieselbe der Entscheidung näher zu bringen. Hamburger's [1]) Versuche zeigten, dass das Hunden in den Magen als „anorganisches Salz" eingeführte Eisen sich vollständig im Kothe wiederfindet, während der Harn nur eine minimale Vermehrung seines Eisengehaltes erfährt, so dass also eine erhebliche Resorption des Eisens in Form solcher Salze ausgeschlossen erscheint. Ferner entdeckte Jacobj [2]), dass auch das in das Blut in Form des neutralen weinsauren Doppelsalzes injicirte Eisen nur in kleinen Quantitäten im Harn ausgeschieden wird. Derselbe fand ferner, dass das auf diese Weise in das Blut gebrachte Eisen meistentheils in der Leber und zum geringen Theil in anderen Organen, wie Milz, Nieren, Darmwände, abgelegt wird. Diese Ablagerung geschieht innerhalb 2 bis 3 Stunden, so dass nach dieser Zeit das Blut von dem eingeführten Metalle befreit ist.

Durch die Versuche von Gottlieb [3]) erfahren wir ebenfalls, dass das Eisen nach subcutaner und intravenöser Injection meistentheils in der Leber sich ansammelt und nachher allmählich durch die Epithelien in den Darmkanal ausgeschieden wird.

Jacobj und Gottlieb fanden aber nie eine Vermehrung des

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. II. Bd. S. 199. 1879. IV. Bd. S. 248. 1880.

2) Ueber das Schicksal der in das Blut gelangten Eisensalze. Diss. Strassburg 1887.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. XV. Bd. S. 371. 1891.

Eisens in der Galle nach Injection desselben in das Blut und Novi[1]) beobachtete nach subcutaner Injection, dass die Ausscheidung des Eisens mit der Galle eher vermindert als vergrössert war.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass das Eisen bei der Ablagerung im Organismus mit Eiweisssubstanzen eine organische Verbindung bildet, ähnlich derjenigen, welche Bunge zuerst aus dem Eidotter dargestellt und Hämatogen genannt hat. Solche, obwohl noch nicht isolirte Verbindungen finden sich auch im Fleische, in der Milch und in anderen Nährungsmitteln.

Dieser Eisenverbindung hat man eine grosse physiologische Bedeutung zugeschrieben, weil man annehmen konnte, dass das Eisen im Magen und Darmkanal nur in dieser Form resorbirt werde. Den directen Beweis, dass das Hämatogen in der That resorbirbar sei, lieferte neulich Socin[2]), welcher, in 2 Versuchen am Hunde, die er unter Bunge's Leitung ausführte, nach reichlicher Fütterung mit Eidotter die im Harn ausgeschiedene Eisenmenge bedeutend vermehrt fand. Novi (a. a. O.) fand, dass das mit der Galle ausgeschiedene Eisen bei Fleischnahrung grösser ist als bei Brodfütterung. Aber die Versuche von Novi zeigen ferner, dass auch die gewöhnlichen den Hunden per os eingeführten Eisenpräparate das mit der Galle ausgeschiedene Eisen vermehren. Diese Vermehrung, die bis auf das Dreifache ansteigen kann, wird nur in den ersten 2—3 Tagen der Eiseneinführung gefunden. Die Ausscheidung erfolgte hernach innerhalb der normalen Grenzen. Ebenso beweist die minimale Vermehrung des mit dem Harn ausgeschiedenen Eisens, welche Hamburger an Hunden nach Zufuhr von Eisenvitriol fand und welche täglich 0,001 bis 0,002 betrug, dass auch nach Zufuhr gewöhnlicher Eisenpräparate eine geringfügige Resorption von Eisen stattfinden kann. Diese Resorption betrifft nach Bunge aber auch in diesem Falle das in den Nahrungsmitteln in Form von Hämatogen enthaltene „organische Eisen“, welches unter gewöhnlichen Verhältnissen durch den im Darm befindlichen Schwefelwasserstoff leicht zersetzt wird, was die Zufuhr von gewöhnlichen Eisensalzen verhindert, weil diese den Schwefelwasserstoff binden.

Es liegt aber auch die Möglichkeit vor, dass nach Zufuhr von Eisensalzen aus diesen im Magen geringe Mengen organischer, resorbirbarer Eisenverbindungen entstehen. Allerdings deutet keine bisher bekannte Thatsache darauf hin, dass dies wirklich geschieht. An die

1) Annali di Chimica e Farmacologia. Vol. XI. 1890.
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. XV. Bd. S. 93. 1891.

Entscheidung dieser Frage konnte erst gedacht werden, wenn es gelang, eine solche resorbirbare Eisenverbindung künstlich darzustellen und die Bedingungen ihrer Bildung kennen zu lernen. Es musste daher vor allen Dingen diese Darstellung versucht werden und dies war die Aufgabe, die ich bei meinen Untersuchungen verfolgte. Nach langer Arbeit und vielen unnützen Versuchen ist es mir gelungen, eine solche Verbindung in einfacher Weise darzustellen. Doch war ich äusserer Verhältnisse halber gezwungen meine Arbeit abzubrechen bevor ein völliger Abschluss erreicht wurde. Namentlich musste ich mich auf die wenigen angeführten, die Resorptionsverhältnisse betreffenden Versuche beschränken.

Darstellung und chemische Eigenschaften des „organischen" Eisenalbumins.

Die von Bunge Hämatogen genannte eisenhaltige Eiweissverbindung ist dadurch charakterisirt, dass in einer ammoniakalischen Lösung derselben Schwefelammonium unmittelbar keine schwarze Färbung hervorbringt. Man erkennt an diesem Verhalten, ob alles in einer Eiweisslösung enthaltene Eisen in dieser Form vorhanden ist und dasselbe bildete den Ausgangspunkt für die Darstellung einer solchen Eiweissverbindung, die ich schliesslich in verschiedener Weise erhielt. Das folgende Verfahren hat sich mir am zweckmässigsten erwiesen.

Man schüttelt Eiweiss mit dem gleichen Volum destillirten Wassers und mit einer reichlichen Quantität Kalilauge. Nach wenigen Minuten wandelt sich das Eiweiss in eine gallertartige, gelbliche Masse um. Dieselbe wird mit etwas destillirtem Wasser abgespült, um den Alkaliüberschuss zu entfernen, dann auf dem Wasserbade erwärmt. Die gallertartige Masse löst sich dabei gänzlich auf. Man lässt sie bei der Temperatur des Wasserbades 5—6 Stunden lang stehen und filtrirt. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und darauf mit verdünnter Essigsäure angesäuert, wobei ein Niederschlag entsteht, welcher stark nach Schwefelwasserstoff riecht und welcher sorgfältig zuerst durch Decantiren und nachher auf dem Filter ausgewaschen wird. Dieser Niederschlag wird in Wasser vertheilt und in Ammoniak gelöst. Diese Flüssigkeit versetzt man mit einer frisch bereiteten mittelst Ammoniak neutralisirten Lösung von weinsaurem Eisen, und zwar in einer Menge, dass auf das Albumin von 25 Eiern etwa 1 g Eisentartrat kommt. Diese Lösung, die eine rothe Farbe hat, wird in einem Kochkolben erhitzt und eine halbe Stunde im Sieden gehalten. Dann lässt man sie erkalten, filtrirt sie und fällt die Eisen-

verbindung mit verdünnter Essigsäure. Man fügt so viel Essigsäure hinzu, bis der entstandene Niederschlag sich aufzulösen beginnt und neutralisirt dann den Säureüberschuss mit Ammoniak.

Dieser Niederschlag besteht aus der organischen Eisenverbindung des Eiweisses, während das überschüssige nicht fest gebundene Eisen in das Filtrat übergeht. Ersterer wurde nochmals in Ammoniak gelöst, die Lösung filtrirt und die Verbindung durch vorsichtiges Neutralisiren mit Salzsäure wieder gefällt. In dieser Weise wird der letzte Rest „anorganischen" Eisens entfernt.

Das auf einem Filter gesammelte und über Schwefelsäure getrocknete Präparat hat folgende Eigenschaften und zeigt nachstehendes Verhalten:

Es bildet ein lockeres Pulver von strohgelber Farbe, das sich leicht und vollständig in verdünnten wässrigen Lösungen von Ammoniak, Soda und Kaliumcarbonat löst, ohne sich zu verändern.

Aus den alkalischen Lösungen wird es durch verdünnte Säuren gefällt. Der Niederschlag ist in einem Ueberschuss der Säure löslich. Setzt man zu einer ammoniakalischen Lösung des Präparats einen Tropfen Schwefelammonium hinzu, so beobachtet man unmittelbar keine Aenderung in der Farbe der Lösung. Die Färbung bleibt die gleiche während einer von der Concentration und der Quantität des hinzugefügten Schwefelammoniums abhängigen Zeit. Allmählich erscheint eine grüne Färbung, welche in Dunkelgrün und endlich in Schwarz übergeht. Das geschieht im Allgemeinen innerhalb einer Stunde. Wärme beschleunigt die Reaction.

Wird zu einer ammoniakalischen Lösung des Präparats ein Tropfen Ferrocyankalium hinzugefügt und die Flüssigkeit mit Salzsäure angesäuert, so entsteht ein weisser Niederschlag, welcher allmählich eine blaue Farbe annimmt. Wenn man dagegen Ferricyankalium zufügt, so stellt sich keine Färbung ein.

Eine Lösung des Präparats in Kalilauge zeigt bei mehrere Tage langem Stehen keine Spur eines Niederschlages.

Säuren, besonders Mineralsäuren, verändern die Verbindung sehr leicht. Doch kann sie mit alkoholischer Salzsäure, welche 90 Volum Alkohol von 96 Proc. und 10 Volum Salzsäure von 25 Proc. enthält und in welcher sie sich löst, eine halbe Stunde lang in Berührung bleiben, ohne dass die alkoholische Flüssigkeit eine Spur von Eisenreaction zeigt. Bei längerer Einwirkung tritt allmählich Zersetzung ein.

Das Präparat verhält sich also den Eisenreagenten gegenüber in ähnlicher Weise wie das Bungen'sche Hämatogen; nur scheint das

Hämatogen noch weniger leicht durch die Salzsäure in alkoholischer Lösung veränderlich zu werden. Ferner muss hervorgehoben werden, dass mein Präparat in salzsäurehaltigem Alkohol löslich ist, während das Hämatogen darin sich nicht löst.

Jetzt kam es darauf an, die Menge des in dieser Verbindung enthaltenen Eisens zu bestimmen. Zu diesem Zwecke wurden Präparate verschiedener Darstellung bei 110° bis zum constanten Gewicht getrocknet. Dann wurde die Substanz verascht und das Eisen in der Asche in der von Jacobj angegebenen Weise mittelst Chamäleonlösung bestimmt. Die Analysen von Präparaten verschiedener Darstellung ergaben folgende Resultate:

1.	1,2295	Subst. geben	0,0087	Eisen	= 0,707	Proc.
2.	1,1580	= =	0,0083	=	= 0,710	=
3.	1,0110	= =	0,0071	=	= 0,703	=
4.	1,0860	= =	0,0071	=	= 0,690	=
			Gefunden im Mittel		0,702	Proc. Eisen.

Da in allen Präparaten von verschiedener Darstellung genau die gleiche Menge Eisen gefunden wurde, so beweist dies, dass es sich um eine eigenartige einheitliche Eisenalbuminatverbindung handelt.

Versuche über die Resorption der organischen Eisenalbuminverbindung.

Seit wir wissen, dass das in das Blut, z. B. durch directes Einspritzen, gelangte Eisen nicht rasch durch den Darm wieder ausgeschieden wird, sondern sich zunächst im Organismus ablagert, lassen Versuche über die Resorption dieses Metalls in der Art, wie sie Hamburger zuerst ausgeführt hat, nicht mehr den Einwand zu, dass von dem einverleibten, in den Fäces und im Darm wiedergefundenen Eisen ein Theil resorbirt und dann wieder in den Darm ausgeschieden sein konnte. Ich stellte deshalb meine Versuche über die Resorption des organischen Eisens in der Weise an, dass ich an Hunden den Magen und Darm vorher möglichst entleerte, ihnen dann die Eisenverbindung eingab und nach einiger Zeit das Thier tödtete und bestimmte, wieviel von dem verabreichten Eisen sich in den Fäces, im Magen- und Darminhalt und in diesen Organen selbst wiederfand.

1. Versuch. Ein junger Hund von 3,2 kg wird 6 Tage lang ausschliesslich mit Milch ernährt. Einige Male erhält er Glaubersalz, sodass wiederholt Durchfälle auftreten. Am 7. Tage wird ihm jede Nahrung entzogen, aber nochmals Glaubersalz verabreicht. Am folgenden Tage erhält der Hund 24,75 g der organischen Eisenalbuminverbindung entsprechend 0,1750 g Eisen. Während 48 Stunden bleibt das Thier ohne jede Nahrung, dann wird es durch Verbluten getödtet. Während

der beiden Tage hat es keinen Koth entleert. Nach dem Tode wird die Bauchhöhle geöffnet, die Venae cavae unterbunden und durch die Aorta eine Lösung von Clornatrium injicirt, bis aus der Vena Portae eine blutfreie Flüssigkeit ausfliesst. In dieser Weise wird alles Blut aus den Darmgefässen ausgespült. Ferner wird eine Schlinge am Pilorus und eine Schlinge am unteren Theile des Rectum angelegt; der Magen und der Darm werden sorgfältig von dem Mesenterium abgetrennt; ihr Inhalt wird in einem Gefässe gesammelt, ihre Innenwandung sorgfältig mit destillirtem Wasser abgespritzt und mit dem Inhalt vereinigt. Dieser Magen- und Darminhalt wurde in einer grossen Platinschale eingetrocknet, eingeäschert und in der Asche das Eisen nach dem von Jacobj angegebenen Verfahren bestimmt. Ebenso wurde mit Magen- und Darmwandung verfahren.

Es wurden gefunden:

Im Magen- und Darminhalt	0,0784 g Eisen
In der Magen- und Darmwandung .	0,0062 g =
Wiedergefunden	0,0846 g Eisen.

Zugeführt waren 0,1750 g Eisen; es wurden daher im Ganzen 0,0904 g wiedergefunden. Als nicht resorbirt kann die Eisenmenge betrachtet werden, welche sich im Magen- und Darminhalt wiederfand, sie beträgt 0,0784 g.

Resorbirt sind daher 0,0966 g oder **55,2** Proc. der zugeführten Menge.

Sollte noch Eisen aus anderer Quelle im Darm enthalten gewesen sein, so würde daraus folgen, dass die resorbirte Menge noch grösser ist. Der Harn wurde nach dem Eingehen der Eisenverbindung gesammelt, doch ging ein Theil desselben verloren. In 350 ccm fanden sich 0,0095 g Eisen, also bedeutend mehr, als unter normalen Verhältnissen in demselben enthalten ist.

II. Versuch. Ein junger Hund von 4,4 kg wird 8 Tage lang unter denselben Bedingungen wie der vorige gehalten. Dann wurden ihm 0,0650 g Eisen in Form der mit Hülfe von Natriumcarbonat im Wasser gelösten organischen Verbindung in den Magen gebracht. Nach 48 Stunden wird das hungernde Thier, welches in dieser Zeit viel Fäces entleert hat, durch Verbluten getödtet, und dann weiter genau wie im vorigen Versuch verfahren. Der Koth wurde gesammelt und mit dem Magen- und Darminhalt vereinigt.

Es wurden gefunden:

Im Magen- und Darminhalt . . .	0,0280 g Eisen
In der Magen- und Darmwandung .	0,0087 g =
Wiedergefunden zusammen	0,0367 g Eisen.

Resorbirt sind mit Einschluss der in der Magen- und Darmwand enthaltenen Menge 0,0370 g oder **56,8** Proc. der zugeführten Menge.

Es war mir äusserer Verhältnisse wegen vorläufig nicht möglich, weitere Versuche dieser Art mit der organischen Eisenverbindung auszuführen. Zum Vergleich jedoch gab ich in dem folgenden Versuche einem Hunde milchsaures Eisen.

III. Versuch. Ein junger Hund von 4 kg wurde 8 Tage lang in der in den beiden vorigen Versuchen angegebenen Weise behandelt. In der Asche der am 8. Tage entleerten Fäces finden sich 0,0021 g Eisen. Dann erhält das Thier eine Lösung von milchsaurem Eisen, welche 0,200 g Eisen enthielt. Nach 2 Tagen wird der Hund, dem in dieser Zeit keine Nahrung gereicht war, getödtet und dann weiter wie im I. und II. Versuch verfahren.

Es wurden gefunden:

Im Magen- und Darminhalt . . .	0,2190 g Eisen
In der Magen- und Darmwandung .	0,0049 g =
Wiedergefunden	0,2239 g Eisen.

Zugeführt waren 0,200 g; es wurden daher im Magen- und Darminhalt 109,5 Proc. wiedergefunden, also ein Ueberschuss von etwa 10 Proc., der anderen Quellen entstammte und auch in den beiden ersten Versuchen in Betracht kommt, so dass also dort die resorbirte Menge wohl noch grösser gewesen ist, als die Rechnung ergab.

Wenn man die Resultate dieser Versuche mit den schon bisher bekannten, die Resorption des Eisens betreffenden Thatsachen zusammenhält, so lässt sich aus denselben trotz ihrer geringen Anzahl doch mit Sicherheit schliessen, dass das organische Eisen resorbirt wird, während die gewöhnlichen Salze dieses Metalls den Magen- und Darmkanal nicht verlassen und mit den Fäces entleert werden. Dass nicht alles organische Eisen resorbirt wurde, ist wohl auf eine theilweise, vielleicht durch Schwefelwasserstoff bedingte Zersetzung zurückzuführen.

Aus den Versuchen von Jacobj ist es bekannt, dass von dem in Form des weinsauren Eisenoxydnatriums in das Blut injicirten Eisen 1—4 Proc. mit dem Harn ausgeschieden werden. Das Eisen kann in diesem Falle in dem aus den Ureteren gesammelten Harn direct durch Schwefelammonium nachgewiesen werden, und zwar an Kaninchen schon nach der Injection sehr kleiner Eisenmengen, z. B. 7 mg.

Es war nun von besonderem Interesse, zu untersuchen, wie sich in dieser Beziehung das in das Blut injicirte „organische" Eisen verhält, ob und in welcher Menge es in den Harn übergeht. Von mehreren für diesen Zweck unter der Mithülfe von Herrn Dr. Jacobj ausgeführten Versuchen führe ich nur den folgenden als Beispiel an, weil die übrigen alle das gleiche Resultat ergaben.

IV. Versuch. In die Ureteren eines 2100 g schweren Kaninchens werden um 3 h. 30 m. Glascanülen eingebunden.

Um 3 h. 45 m. werden in die Vena scaphena 0,020 g salicylsaures Coffeïnnatrium als Diumeticum injicirt.

Um 3 h. 50 m. beginnt die Injection von 2 g des in sodahaltigem Wasser gelösten organischen Eisenalbumins.

Um 4 h. 14 m. ist die Injection beendet.

Der während der Injection gesammelte Harn giebt mit Schwefelammonium keine Eisenreaction, weder in der Kälte noch in der Wärme.

Auch in den von 10 zu 10 Minuten bis 6 h. 30 m. gesammelten einzelnen Harnportionen bleibt die Eisenreaction aus. Von diesem Harn werden 35 ccm auf dem Wasserbade in einem Platintigel eingetrocknet, dann eingeäschert und die Asche mit Salzsäure behandelt. Die salzsaure Lösung gab mit Ferrocyankalium keine nennenswerthe Eisenreaction. Aus diesen Versuchen folgt, dass von dem in das Blut injicirten organischen Eisen nichts in den Harn übergeht, während unter den gleichen Bedingungen das Eisen der gewöhnlichen Salze und Doppelsalze in der angegebenen Menge im Harn erscheint.

Ich habe es auch versucht, den Grad der Giftigkeit der organischen Eisenverbindung im Vergleich zu den gewöhnlichen Eisenpräparaten bei der Injection in das Blut zu prüfen. Allein der geringe Eisengehalt dieser Verbindung, sowie ihre verhältnissmässig schwere Löslichkeit boten Schwierigkeiten dar, welche die Resultate unsicher machten und zunächst nicht überwunden werden konnten.

Doch ist es in dieser Beziehung bemerkenswerth, dass die jungen Hunde, welche per os viele Gramm des Präparats erhielten und von denen der eine 30 mg, der andere 8,4 mg Eisen pro Kilogramm Körpergewicht resorbirt hatten, keinerlei Störungen des Befindens zeigten, während das in Form der gewöhnlichen Verbindung in das Blut injicirte Eisen in diesen Mengen bereits stark giftig ist.

Es braucht kaum besonders bemerkt zu werden, dass meine Untersuchungen nur den ersten Schritt auf dem Wege zum endlichen Ziele bilden. Das von mir beschriebene Präparat ist das erste Beispiel der künstlichen Darstellung einer solchen organischen Eisenverbindung, die ganz ähnlich der in den Organismen vorkommenden ist.

Die vorliegenden Versuche beweisen also, dass nur das Eisen resorbirt wird, welches als organische Verbindung in den Magen und den Darmtractus gelangt. Jedoch ist damit die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass nicht unter gewissen Bedingungen diese Verbindung auch im Tractus selbst, sei es auch nur in geringen Mengen, entsteht und dass unter diesen Bedingungen auch kleine Antheile als „anorganische" Verbindung einverleibten Eisens resorbirt werden.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass auch andere Metalle a dem Eisen ähnliche organische Verbindungen mit den Eiweisskö bilden können. Die Untersuchung derselben wird unzweifelhaft pharmakologische Gesichtspunkte eröffnen.

Inzwischen darf man in therapeutischer Beziehung von den nischen Eisenpräparaten bedeutungsvolle Vortheile erwarten.

XI.

Aus dem histologischen Institut in Wien.

Ueber Mitose an eosinophilen Zellen.

Beitrag zur Kenntniss der Theilung der Leukocyten.

Von

Dr. Hermann Franz Müller,

Volontärarzt der Hofrath Meynert'schen Klinik in Wien.

(Hierzu Tafel I.)

Die Arbeiten der letzten Zeit haben mannigfache werthvolle Belege zur Kenntniss der mitotischen Theilung der Leukocyten gebracht. Wenn wir von früheren Angaben verschiedener Forscher absehen, so sind es besonders die Mittheilungen Flemming's, welche den früheren mehr oder weniger beweiskräftigen Angaben einen sicheren Rückhalt verleihen. In seiner Arbeit über Theilung und Kernformen bei Leukocyten und über deren Attractionssphären erbrachte Flemming[1]) den Nachweis der mitotischen Theilung an „farblosen, freien, amöboiden Zellen", die ihrem Vorkommen nach zweifellos aus Gefässen ausgewandert und in den Gewebstücken weitergedrungen sind und vollkommen den Leukocyten des Blutes gleichen. Sie zeigten deutliche Kennzeichen von im Leben vorhanden gewesener amöboider Bewegung und liessen sich scharf von den Gewebszellen der betreffenden Orte unterscheiden.

Eine vollinhaltliche Bestätigung erbrachte kürzlich die Angabe von Dekhuyzen[2]), welcher Mitose an zweifellosen Leukocyten, an grobgranulirten, eosinophilen (Ehrlich) Leukocyten nachwies. Er wies auf den Umstand hin, dass in vielen Fällen ein stringenter Beweis, dass eine Mitose nach der Form, Grösse, Lage, Tinction der Zelle die eines Leukocyten sei, nicht immer völlig zu erbringen wäre, vielmehr „einem starren Gegner doch immer die Gelegenheit zum Widerspruch lassen" würde. Jeder Einwand falle jedoch völlig hinweg bei einer Art von Leukocyten, welche als solche stets charakterisirt

1) Archiv f. mikr. Anatom. XXXVII. Bd. 1891. S. 249 ff.

2) Ueber Mitosen in frei im Bindegewebe gelegenen Leukocyten. Anatom. Anzeiger. VI. Jahrg. Nr. 8. S. 220 ff.

sei, bei den eosinophilen Leukocyten. Indem Dekhuyzen an solchen Zellen, welche eben Niemand als farblose Vorstufen rother Blutzellen (Erythroblasten im Sinne Löwit's) auffassen kann, Mitose nachwies, ist aufs Sicherste die Mitose der Leukocyten nachgewiesen.

Ueber die Theilung eosinophiler Zellen wurden bereits verschiedene Angaben gemacht, ebenso von einander abweichend, wie die über die Theilung von Leukocyten überhaupt. In einer früheren Mittheilung [1]) wurden die wichtigsten Angaben zusammengestellt.

Obwohl Angaben über die mitotische Theilung eosinophiler Zellen vorliegen, glaube ich in dieser Mittheilung eine weitere Bestätigung der Mitose an eosinophilen Zellen bringen zu dürfen, sowohl im Hinblick auf die grosse Wichtigkeit der Frage nach der Art der Theilung echter Leukocyten im normalen Organismus sowohl wie im pathologischen, als auch deshalb, weil die mitotische Theilung eosinophiler Zellen an Säugethieren bisher noch nicht beschrieben wurde. Denys' [2]) wie Bizzozero's [3]) Angaben gelten für Vögel, die Dekhuyzen's für den Frosch. Einige Bilder, welche für die mitotische Theilung eosinophiler Zellen beim Säugethier (Meerschweinchen) zu sprechen schienen, habe ich bereits gelegentlich einer früheren Untersuchung [4]) gesehen.

Die Methoden, deren ich mich bediente, sind die folgenden. An einem eben getödteten Meerschweinchen wird ein grosser Röhrenknochen erbrochen, mit einem schmalen Scalpell ein Stückchen rothen Marks ausgehoben und in eine concentrirte wässrige Sublimatlösung auf 2—4 Stunden eingelegt. Die Präparate kommen hierauf in schwachen (30 Proc.) mit Jodtinctur versetzten Alkohol, dann in allmählich steigenden bis zur Entwässerung. Paraffineinbettung; die Schnitte wurden mit Eiweiss auf Objectträger aufgeklebt. Hierauf Färbung in sehr verdünntem Hämatoxylin nach Boehmer ca. 12 Stunden, dann Abspülen in Wasser, hierauf Färbung in dünnstem Eosinwasser durch 4—6 Stunden. Es folgt Abspülen in Wasser, hierauf Entwässerung, Einschluss. An solchen Präparaten sind die Kerne hellblau, die Mitosen blauschwarz, die Erythrocyten roth, die eosino-

1) H. F. Müller und H. Rieder, Ueber Vorkommen und klinische Bedeutung der eosinophilen Zellen (Ehrlich) im circulirenden Blute des Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Med. XLVIII. Bd. 1891. S. 100 ff.

2) Cytodiérèse des petites cellules incolores de la moelle. La Cellule. T. II. p. 277 ff. (p. 286); La structure de la moelle des os et la genèse du sang chez les oiseaux. La Cellule. T. IV. 1. fasc. p. 199 ff.

3) Neue Untersuchungen über den Bau des Knochenmarks bei den Vögeln. Archiv f. mikr. Anat. XXXV. Bd. 1890. S. 424 ff. (S. 450 u. 460).

4) Vgl. H. F. Müller u. H. Rieder, a. a. O. S. 111 u. 112.

philen Granula tief purpur gefärbt. Die Mitosen sind gut kenntlich, wenn auch nicht so leicht zu finden, wie nach Flemming'schem Gemisch und Safranintinction, die Chromosomen sind meist conglutinirt.

Zum Vergleich dienen Trockenpräparate, in welchen die Zellen wie an Zerzupfungspräparaten einzeln liegen, und die, wenn sie gut gelungen sind, die Schnittpräparate in einer sehr brauchbaren Weise ergänzen. Besonders an Trockenpräparaten lernt man den ungemeinen Formenreichthum der eosinophilen Zellen kennen, die auffälligen Verschiedenheiten in der Grösse der Zellen, die Formverschiedenheiten der Kerne, die Verschiedenheiten der Granulationen (Taf. I). Zum Gebrauch kommt das Rippenmark von Meerschweinchen. Technik und Färbung wurde bereits an anderen Orten [1]) angegeben.

Ueber die eosinophilen Zellen habe ich gelegentlich der Untersuchung des Blutes und der blutbereitenden Organe eines Leukämischen [2]) einige Bemerkungen machen können und speciell der eosinophilen „Zwergkörperchen", die — soweit mir bekannt — in früheren Untersuchungen übergangen wurden, Erwähnung gethan; an dem gleichen Orte habe ich kurz über das Verhalten gewisser Zellen des leukämischen Blutes (Markzellen) am warmen Objecttisch berichtet, deren damals schon sich ergebenden Consequenzen bezüglich einer Trennung von Leukämie und Leukocytose ich mit Rieder in einer später vorgenommenen Untersuchung über die klinische Bedeutung der eosinophilen Zellen des menschlichen Blutes erweitert und befestigt zu haben glaube. Ich kann mich daher beschränken, an der Hand von Abbildungen kurz die wichtigsten Formen der im Blute und im Knochenmark vorfindlichen eosinophilen Zellen zu skizziren.

Ehrlich [3]) hat bereits den ungemeinen Formenreichthum der eosinophilen Zellen des Knochenmarks richtig beschrieben. Die Zellen (Taf. I) fallen auf, sowohl durch die Verschiedenheit in ihrer Grösse, als in der Beschaffenheit der Kernfigur und der Körnung. Von den kleinsten bis zu den grössten finden sich alle Uebergänge. Ich habe anderenorts (a. a. O.) auf den bemerkenswerthen Unterschied der eosinophilen Zellen des Blutes und des Knochenmarks hingewiesen. Während die eosinophilen Zellen des normalen, resp. nicht leukämischen

---

1) H. F. Müller, Zur Frage der Blutbildung. Sitzungsber. d. k. Akad. in Wien. XCVIII. Bd. III. Abth. Juniheft 1889; H. F. Müller u. H. Rieder, a. a. O.

2) H. F. Müller, Zur Leukämie-Frage. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. XLVIII. Bd. 1891. S. 51 ff.; vgl. H. F. Müller u. H. Rieder, a. a. O.

3) Archiv f. Anat. u. Phys., phys. Abth. 1879. S. 571 ff.

Blutes (Taf. I, Fig. 19, 20) sowohl an Grösse, Beschaffenheit der Kernfigur und der Granula sowie dem Verhalten am warmen Objecttisch, auf welchem sie ausgesprochen mobil sind, vollkommen untereinander übereinstimmen, findet sich bei den eosinophilen Zellen des Knochenmarks, von denen nur ein Theil denen des circulirenden (nicht leukämischen) Blutes entspricht, die schon angeführte Verschiedenheit der Grösse der Zellen, der Kernfigur und der Körnung, ein verschiedenes Verhalten am warmen Objecttisch [1]). Nur bei Leukämie, bei welcher diese Zellen des Knochenmarks ins kreisende Blut gelangen, findet sich die gleiche Formverschiedenheit der eosinophilen Zellen.

Auf Grund der morphologischen Differenzen der Leukocyten des Blutes und des Knochenmarks einerseits, dem Grunde andererseits, dass diese letzteren wie andere Knochenmarkzellen (Mitosen, kernhaltige Rothe) bei Leukämie ins strömende Blut gelangen, habe ich (a. a. O.) jenen Theil der Leukocyten des Knochenmarks, der nur bei Leukämie im kreisenden Blute gefunden wird, nach dem Vorgehen Cornil's [2]) als „Markzellen" von den Leukocyten des circulirenden Blutes, den weissen Blutzellen, unterschieden. Wir werden auf diese Markzellen später noch einzugehen haben.

Ein Blick auf die beigegebenen Abbildungen zeigt die Verschiedenheit der eosinophilen Zellen des Knochenmarks bezüglich der Grösse der Zellkörper, der Beschaffenheit der Kernfigur und der Grösse der Granula. Im Gegensatze hierzu sind die eosinophilen Zellen des (nicht leukämischen) Blutes von einer bemerkenswerthen Uebereinstimmung (Fig. 19, 20). Von den kleinsten eosinophilen Zellen des Knochenmarks (Fig. 2, 3, 4, 8) bis zu den grössten (Fig. 1, 5, 9) finden sich alle Uebergänge. Ebenso wechselvoll ist die Beschaffenheit der Kerne. Es finden sich einkernige (Fig. 1, 3, 5, 7, 13) und solche mit polymorphem Kern (Fig. 2, 4, 6, 8) oder auch, seltener, echte multinucleäre Zellen. Zellen wie Fig. 3 und 4, welche wie andere Zellen des Knochenmarks bei gewissen Formen von Leukämie im kreisenden Blute gefunden werden, stellen die sogenannten „Zwergkörperchen" vor. Auch sie sind entweder einkernig (Fig. 3) oder polymorphkernig (Fig. 4).

---

1) G. Bizzozero, Sul midollo delle ossa. Napoli 1869; H. F. Müller und H. Rieder, a. a. O.

2) Ueber „Markzellen", cellules médullaires Cornil's, vgl. V. Cornil, Sur la multiplication des cellules de la moelle des os par division indirecte dans l'inflammation. Arch. de phys. norm. et pathol. 3. sér. T. X. 2. sem. 1887. p. 46ff. Pl. I—III; H. F. Müller, Zur Leukämiefrage, a. a. O.; H. F. Müller und H. Rieder, a. a. O.

Ueber die Kernstructur, welche an den mit Eosinglycerin behandelten Deckglaspräparaten verquillt, kann ich hinweggehen. Die Untersuchung der Kernstructur an Schnitten der mit Sublimat fixirten Knochenmarkstücke bietet keinen abweichenden Befund von dem letzthin von Flemming[1]) gegebenen.

Sehr verschieden ist die Grösse der Granula. Von den kleinsten (Fig. 13) bis zu den grössten (Fig. 9) finden sich alle Uebergänge. Dieselbe Verschiedenheit in der Grösse der Granula ist oft an einer und derselben Zelle sichtbar (vgl. Fig. 1).

Ob alle diese Zellen bezüglich ihrer Körnung eine vollkommen einheitliche Reihe (im Sinne Ehrlich's) vorstellen, mag dahingestellt sein. Bekanntlich hat Ehrlich eine Vorstufe der eosinophilen Körnung aufgestellt, die β-, ampho- oder indulinophile Körnung[2]). Wir finden, wie Schaffer[3]) in den in der Thymus sehr zahlreichen (Schaffer) eosinophilen Zellen, verschieden grosse Granula selbst in einer und derselben Zelle und die eosinophilen Granula verschiedener Zellen an Grösse sehr ungleich. Dass diese verschieden grossen Granula mikrochemisch verschieden sein können, ist sehr wahrscheinlich. Es scheint dies aus der Färbung grobgranulirter Zellen leukämischen Blutes mit einer von Ehrlich[4]) angegebenen sogenannten neutralen Farbe hervorzugehen, in welcher die kleineren Granula roth, die grösseren oft mehr ovalen violett sich tingiren. Dieses Verhalten findet sich an einer und derselben Zelle, welche feine und grobe Granula enthält.

Bemerken möchte ich noch, dass an den Schnitten die Granula der eosinophilen Zellen oft die Form kleinster Stäbchen mit gerundeten Ecken haben (Taf. I, Fig. 14, 15), wie sie Bizzozero und Torre[5]), Ehrlich[6]) und Schwarze[7]) an den entsprechenden Zellen der Vögel beschrieben haben.

Wir kommen nunmehr zur mitotischen Theilung der eosinophilen Zellen. Sie ist beim Meerschweinchen nicht gerade häufig zu finden, weder in Schnitten, noch Trockenpräparaten. Der Ablauf der Mitose

---

1) Archiv f. mikr. Anat. XXXVII. Bd. 1891. S. 249 ff.

2) P. Ehrlich, Archiv f. Anat. u. Phys., phys. Abth. 1879. S. 571 ff.

3) Ueber das Vorkommen eosinophiler Zellen in der menschlichen Thymus. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1891. Nr. 22 u. 23.

4) Mischung von Säurefuchsin und Methylenblau. Zeitschr. f. klin. Med. I. Bd 1880. S. 553 ff.

5) Ueber die Blutbildung bei Vögeln. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880. S. 737 ff.

6) Archiv f. Anat. u. Phys., phys. Abth. 1879. S. 571 ff.

7) Ueber eosinophile Zellen. Inaug.-Diss. Berlin 1880; Ueber stäbchenhaltige Lymphzellen bei Vögeln. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880. S. 807 ff.

scheint nichts von der typischen Mitose Abweichendes zu haben. Abbildungen hiervon bringen Fig. 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, wovon Fig. 9 ein Dyastastadium repräsentirt, dessen Chromosomen conglutinirt sind, Fig. 10, 14, 15 Kranzformen, Fig. 11 eine Metakinese vorstellt. Fig. 12 bringt das Knäuelstadium der Tochterkerne; Fig. 13 scheint getrennte Tochterzellen kurz nach Ablauf der mitotischen Theilung vorzustellen. Wahrscheinlich dürfte auch die Zelle der Fig. 3, welche unmittelbar neben einer gleichbeschaffenen Zelle lag, eine Tochterzelle kurz nach der Theilung vorstellen, einer Zelle etwa wie in Fig. 9.

Nach den in den Abbildungen gebrachten mitotischen eosinophilen Zellen theilen sich sowohl eosinophile Leukocyten mit vielen, als solche mit wenig Granulis im Zellkörper; ebenso sind die Zellen theilungsfähig, ob sie feine oder grobe Körner im Zellleib aufgespeichert haben (Fig. 10, 11, 12, 13 und 9, 14, 15).

Bemerkenswerth ist das Verhalten der Körnchen während des Ablaufes der Zelltheilung. Eine sehr deutliche besondere Anordnung der Körner zeigen die Zellen der Fig. 12 und 13.

Wiederholt habe ich mich an derartigen Zellen, besonders solchen mit feinsten Granulis, im Dyastastadium überzeugt, dass die Körner fast reihenweise zwischen den Tochtersternen, wie entlang den achromatischen Fäden, angeordnet waren. Zum Vergleich des Grössenverhältnisses der mitotischen eosinophilen Zellen mit den Mitosen von Blutzellen dienen Fig. 16, 17, 18.

Welches die Form der ruhenden Kerne ist, die in die Knäuelform sich bewegen, ist nicht sicher zu erheben. Es können Zellen mit einem grossen, rundlichen Kerne sein, wahrscheinlich können auch polymorphkernige eosinophile Zellen in Mitose treten, nachdem Flemming auch polymorphe Leukocytenkerne in Kernmetamorphose angetroffen hat.

Von Interesse ist es, dass die Granula unmittelbar an den Chromosomen angetroffen werden (Taf. I, Fig. 10, 11), ein Verhalten, welches dem der Pigmentzellen (Zimmermann[1])) und der farbstoffhaltigen Blutzellen entspricht; auch dieser Befund spricht sehr für die Annahme, dass der Kern während der Mitose gegenüber dem Zellenleib seine Abgeschlossenheit aufgiebt, wie es an den hämoglobinhaltigen mitotischen Blutzellen, bei welchen Hämoglobin unmittelbar an die Chromosomen reicht, in sicherer Weise erhoben werden kann.

Was die Art der von mir gesehenen Zellen betrifft, die in Mitose angetroffen wurden, so muss ich der Beschaffenheit der Zellen nach

1) Ueber die Theilung der Pigmentzellen, spec. der verästelten intraepithelialen. Archiv f. mikr. Anat. XXXVI. Bd. 1890. S. 404ff.

dieselben für „Markzellen“ im Sinne Cornil's erklären. Im nicht leukämischen Blute Gesunder und Kranker haben Rieder und ich trotz sehr zahlreicher Beobachtungen solche nie gefunden. Auch in zahlreichen Schnitten von mit Sublimat fixirten Milzen von Meerschweinchen, die ich in gleicher Weise wie die vom rothen Knochenmark mit Hämatoxylin und Eosin tingirte, habe ich keine Mitosen eosinophiler Zellen gefunden. Im leukämischen Blute (sogenannter medullärer oder myelogener Form), wo eosinophile „Markzellen“ sehr zahlreich gefunden werden, ist das Vorkommen mitotischer eosinophiler Zellen vorauszusetzen. Nach den Erfahrungen Flemming's und Spronck's [1]) indessen über die Mitose von Leukocyten mit polymorphen Kernen, wäre auch die Mitose gewöhnlicher eosinophiler Blutzellen, welche sich mit Max Schultze's [2]) grobgranulirten farblosen Blutzellen des (nicht leukämischen) circulirenden Blutes decken, zu erwarten.

Der gesicherte Nachweis der mitotischen Theilung von eosinophilen Zellen bietet einen Befund, dessen Bedeutung nicht allein auf das blosse Interesse des Vorkommens der mitotischen Theilung an den in Rede stehenden Zellen beschränkt ist. Der Nachweis der Mitose unserer Zellen ist insofern von weiterem Interesse, als er einerseits — weil an zweifellosen Leukocyten — die mitotische Theilung der Leukocyten überhaupt auf Sicherste beweist, andererseits zu merkwürdigen Schlussfolgerungen bezüglich der Theilungsfähigkeit der verschiedenen Arten von Leukocyten führt.

Bekanntlich hat Löwit in mehreren Arbeiten aufs Bestimmteste die Ansicht vertreten, dass die Leukocyten sich nie durch mitotische Theilung regeneriren, in diesem Punkte sogar das wichtigste Unterscheidungsmerkmal zwischen der Reihe der weissen und rothen Blutzellen (Leukoblasten und Erythroblasten) aufgestellt. Ausser einem auch in der Ruhe differenten Kernbau sollten sich die Weissen ferner dadurch von den Rothen unterscheiden, dass nur den ersteren die Fähigkeit der amöboiden Bewegung zukommt. Diese Lehre Löwit's wurde in der Folge von verschiedenen Forschern angegriffen; Denys (a. a. O.) beobachtete amöboide Bewegungen an Erythroblasten, andererseits haben die Untersuchungen Bizzozero's [3]) gezeigt, dass gewisse Leukocyten des Knochenmarks völlig immobil sind.

1) Spronck, Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde. 29. März 1889, cit. nach W. Flemming, Arch. f. mikr. An. XXXVII. Bd. S. 266.

2) Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchungen des Blutes. Archiv f. mikr. Anat. I. Bd. S. 1 ff.

3) Sul midollo delle ossa. p. 5. Vgl. H. F. Müller und H. Rieder, a. a. O.

Endlich wies Flemming Mitose an Zellen nach, die sichere Zeichen im Leben vorhanden gewesener amöboider Bewegung zeigten. Somit ist das Vorhandensein oder das Fehlen der amöboiden Beweglichkeit noch kein sicheres Zeichen für oder gegen die Diagnose eines Leukocyten.

Der sicherste Beweis, dass die Leukocyten wirklich mitotisch sich theilen, ist durch den Nachweis dieser Theilung an eosinophilen Zellen erbracht. Diese können in keiner Weise als zur Reihe der Erythroblasten gehörig gedeutet werden. Mit der Bildung rother Blutkörperchen haben sie in keiner Weise etwas zu thun. Die Ansicht von Alexander Schmidt, welcher in den eosinophilen Zellen des Pferdebluts Bildungszellen rother Blutkörperchen sah, ist mit Recht verlassen, und, selbst wenn es der Fall wäre, stände die Leukocytennatur der eosinophilen Zellen nicht in Zweifel.

Mit dem Nachweis der mitotischen Theilung an eosinophilen Zellen ist die Mitose der Leukocyten überhaupt erwiesen und die Richtigkeit der Annahme Flemming's und anderer Forscher von der massenhaft in den lymphatischen Organen ablaufenden indirecten Theilung von Leukocyten gesichert.

Aber auch in anderer Beziehung führt der Nachweis von Mitose an eosinophilen Zellen zu wichtigen Ergebnissen. Er führt zu merkwürdigen Anschauungen über die Theilungsfähigkeit überhaupt von Leukocyten, deren völlige Einsicht wohl noch lange uns verschlossen bleiben wird.

Es verlohnt sich, bei den gegenwärtigen Erfahrungen über die mitotische Theilung der Leukocyten und deren Verhältniss zur Reihe der Erythroblasten (Löwit's) kurz zu verweilen, wenn auch hier nicht der Versuch gemacht werden kann, das vielfach noch befremdende und scheinbar schwer vereinbare zu erklären.

Wir ersehen die Berechtigung zu der vorstehenden Aeusserung, wenn wir Nachschau halten, welche Arten von Leukocyten als die in Theilung sich bewegenden Mutterzellen angesehen werden. Von den älteren Angaben über indirecte Zelltheilung von Leukocyten wollen wir hierbei absehen.

Ueber die Art der Leukocyten, welche in Theilung treten, ob ein- oder mehrkernige (Zellen mit polymorphem Kern), finden sich verschiedene Angaben. In der Abhandlung Flemming's[1]) und seiner Schüler über die Regeneration der Leukocyten in den lymphatischen Organen sind einkernige weisse Lymphzellen die sich

1) Studien über Regeneration der Gewebe. Archiv f. mikr. Anat. XXIV. Bd. 1885. S. 50 ff. u. 338 ff.

lichkeit für sich hat. Am meisten befremdend erscheint die Theilungsfähigkeit der feingranulirten (Max Schultze; polymorphkernigen) Leukocyten des Blutes, deren Nachweis besonders in pathologischer Richtung vielfach umgestaltend auf die bisherigen Anschauungen wirken müsste. Die wichtigste Frage hierbei wäre die nach der Art der daraus resultirenden Theilungsproducte. Bei der mitotischen Theilung der mononucleären Leukocyten ist die Stellung der Theilungsproducte nicht fraglich. Wir finden in den Keimcentren der Lymphknoten fast ausschliesslich uninucleäre Elemente, deren Mitose äquivalente Tochterzellen liefert. Anders steht es mit den polynucleären. Diese finden sich in den Keimcentren in so verschwindend geringer Menge, dass wir die dort befindlichen mitotischen Leukocyten nicht aus einer Metamorphose von mehrkernigen Leukocyten ableiten können. Denn sie fehlen auch in nicht activen Keimcentren, in welchen die Mutterzellen der Mitosen im Stadium ihrer mehr oder weniger vollendeten Theilungsreife sich befinden müssen, fast vollständig. Sehr zweifelhaft wäre die Stellung der Theilungsproducte, angenommen, auch Leukocyten mit polymorphem Kern würden mitotisch sich regeneriren. Werden aus deren Tochterzellen uninucleäre oder äquivalente multinucleäre Leukocyten? Wäre letzteres der Fall, so müssten dieselben selbstverständlich kleiner sein als die Mutterzellen, also ungefähr die Grösse der kleinen einkernigen Lymphocyten haben. Derartige kleine polymorphkernige Leukocyten, welche wir nur im Knochenmark, leukämischen Blut und bei gewissen Formen von Anämie im circulirenden Blute als „Zwergkörperchen“ (Ehrlich, Spilling[1]) (Taf. I, Fig. 21, 22)[2]) finden, kommen weder in Keimcentren, noch dem normalen circulirenden Blute vor. Ebensowenig wie polymorphkernige (ε-granulirte) Zwergkörperchen kommen eosinophile (α-granulirte) Zwergkörperchen im normalen kreisenden Blute vor; bei Leukämie habe ich sie wiederholt gesehen. Die eosinophilen Zwergkörperchen des Knochenmarks (Fig. 3, 4) könnte man aus der mitotischen Theilung von „Markzellen“ (Fig. 9) entstanden denken, oder sie aus den feingranulirten ε-Zwergkörperchen durch Bildung der eosinophilen Granula im Zellleib hervorgegangen sich vorstellen. Thatsächlich scheinen gewisse Zellen mit wenig Körnern im Zellkörper als Uebergangsformen anzunehmen zu sein.

Eine besondere Wichtigkeit hat die Frage der mitotischen Thei-

---

1) Ueber Blutuntersuchungen bei Leukämie. Inaug.-Diss. Berlin 1880.

2) Diese Zellen stammen aus dem Blute eines Kranken, den ich auf der Hofrath Nothnagel'schen Klinik beobachten konnte. Die Diagnose wurde auf progressive perniciöse Anämie gestellt.

lung der Leukocyten in Beziehung auf die Bildung der rothen Blutkörperchen. Bekanntlich hat Löwit in mehreren Arbeiten, die er durch eine kürzlich erschienene über die Zellen des Krebsblutes[1]) in vollem Umfang aufrecht hält, die Lehre vertreten, dass die mitotischen farblosen Zellen der blutbildenden Organe nur als Erythroblasten, d. i. als farblose Vorstufen rother Blutzellen aufzufassen seien, welche von der Leukocytenreihe vollkommen getrennt werden müssten. Den Untersuchungen Flemming's zufolge, welche fast allseitig bestätigt wurden, wäre die Löwit'sche Ansicht, dass alle mitotischen farblosen Zellen nur Erythrocyten liefern, nicht aufrecht zu halten; denn auch die Leukocyten theilen sich, wie jetzt die eosinophilen Zellen unwiderleglich zeigen, indirect. Löwit hat bereits auf Grundlage seiner sehr eingehenden Untersuchungen die Lehre von der vollständigen Uebereinstimmung aller im Organismus vorfindlichen farblosen mitotischen Zellen aufgestellt, insofern diese eine einzige Reihe, die der farblosen Vorstufen der Erythrocyten, vorstellen; auch Flemming[2]), welcher jedoch die Leukocyten gleichfalls mitotisch sich theilen lässt, hält die Entscheidung, ob eine freie Zelle, die man irgendwo in Theilung trifft, eine Vorstufe der rothen Blutzellen ist oder ein Leukocyt, für sehr schwer, wo nicht unmöglich.[3]) Dem gegenüber hat Bizzozero[4]) neuerdings entschieden die Ansicht vertreten, dass die weissen und rothen Blutkörperchen getrennte Entwicklungsreihen bilden: sie unterschieden sich schon durch die Anwesenheit von Hämoglobin, insofern auch die jüngsten Glieder der Reihe der Rothen stets farbstoffhaltig seien.

Der Bizzozero'schen Lehre stehen aber die Ergebnisse anderer Untersuchungen, die Flemming's[5]), Löwit's, Denys' (a. a. O.), Van Der Stricht's[6]), H. F. Müller's (a. a. O.) u. A. gegenüber, welche dem Vorhandensein farbloser Vorstufen rother Blutkörperchen das Wort reden. Ich habe in einer früheren Mittheilung[7]), um die Mitose der Leukocyten nachweisen zu können, die Mutterzellen der

1) M. Löwit, Ueber Neubildung u. Beschaffenheit der weissen Blutkörperchen. Ein Beitrag zur Zellenlehre. Ziegler-Nauwerk's Beiträge. X. Bd. 3. Hft. S. 213 ff.

2) Archiv f. mikr. Anat. XXIV. Bd. S. 74.

3) Vgl. W. Pfitzner, Archiv f. mikr. Anat. XX. Bd. 1882. S. 138.

4) Neue Untersuchungen über den Bau des Knochenmarks bei den Vögeln. Archiv f. mikr. Anat. XXXV. Bd. 1890. S. 424 ff.

5) Archiv f. mikr. Anat. XVIII. Bd. S. 151.

6) Recherches sur la structure du foie embryonnaire. Annales de la société de médecine de Gand. 1888; Le développement du sang dans le foie embryonnaire (mémoire couronné). Archiv de Biologie. Vol. XI.

7) H. F. Müller, Zur Frage der Blutbildung, a. a. O.

mitotischen farblosen Zellen aufgesucht und als solche grosse Zellen angesehen, deren Kernstructur und Beschaffenheit des Zellkörpers sie auf die Seite der Leukocyten stellte. Diese einkernigen Leukocyten finden sich in allen Organen, wo Blutzellen in Mitose vorkommen.

Bei seinen Untersuchungen der Regeneration der Leukocyten in den Lymphdrüsen lässt Flemming die Mitosen aus den grossen einkernigen Lymphzellen hervorgehen. Diese sind aber mit den von mir genauer untersuchten „theilungsreifen Mutterzellen" identisch. Nachdem ich einerseits keine morphologischen Differenzen der verschiedenen farblosen Mitosen erkennen konnte, andererseits mich überzeugte, dass diese Mitosen in jedem Stadium hämoglobinhaltig werden können, konnte ich mich zur Aufstellung einer gemeinsamen Reihe der weissen und rothen Blutzellen für berechtigt halten.

Die Identität der farblosen Mitosen ist jedoch keine allseitig anerkannte. Nach Denys und Van Der Stricht, nach welchen einerseits — im Gegensatze zu Löwit — auch die Leukocyten sich durch Mitose regeneriren, andererseits — im Gegensatz zu Bizzozero — die Rothen aus farblosen Vorstufen hervorgehen, gehören beide Mitosen, die der Leukoblasten und Erythroblasten, getrennten Reihen an. Um diese Anschauung zu beweisen, müsste nachgewiesen werden, dass beide Mitosen, die der Leukocyten und die der farblosen Vorstufen, sich sicher unterscheiden lassen. Bei der Untersuchung dieser Verhältnisse an Schnitten von mit Flemming'schem Gemisch oder mit Sublimat fixirten Organen habe ich keine Differenzen, weder des Zellleibes noch der Kerntheilungsfigur, auffinden können. Von einer grösseren Beweiskraft zur Entscheidung dieser wichtigen Frage schienen mir die Ergebnisse der entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen K. E. Ziegler's [1]) und Minot's [2]) zu sein, nach welchen in der That die weissen und rothen Blutzellen getrennt entwickelte Zellreihen vorstellen würden. Aber noch weitere Fragen harren ihrer Lösung. Nach den vorher angeführten Ergebnissen verschiedener Untersuchungen sind es nicht blos einkernige, sondern auch andere Leukocyten, die in mitotische Theilung treten können. Es müssten somit weitere Untersuchungen der Frage näher treten, welcher Art die Leukocyten sind, die in Mitose angetroffen werden, und, wodurch sich die Mitosen der verschiedenen Arten der Leukocyten erkennen

1) Die Entstehung des Blutes der Wirbelthiere. Ber. d. naturf. Ges. zu Freiburg. IV. Bd. 1889. Heft 5.

2) Zur Morphologie der Blutkörperchen. Anat. Anzeiger. V. Bd. 1889. S. 601 ff. Vgl. O. Van Der Stricht, Le développement du sang dans le foie embryonnaire, a. a. O. p. 6, wo sich noch weitere Lit.-Angaben finden.

lung der Leukocyten in Beziehung auf die Bildung der rothen Blutkörperchen. Bekanntlich hat Löwit in mehreren Arbeiten, die er durch eine kürzlich erschienene über die Zellen des Krebsblutes[1]) in vollem Umfang aufrecht hält, die Lehre vertreten, dass die mitotischen farblosen Zellen der blutbildenden Organe nur als Erythroblasten, d. i. als farblose Vorstufen rother Blutzellen aufzufassen seien, welche von der Leukocytenreihe vollkommen getrennt werden müssten. Den Untersuchungen Flemming's zufolge, welche fast allseitig bestätigt wurden, wäre die Löwit'sche Ansicht, dass alle mitotischen farblosen Zellen nur Erythrocyten liefern, nicht aufrecht zu halten; denn auch die Leukocyten theilen sich, wie jetzt die eosinophilen Zellen unwiderleglich zeigen, indirect. Löwit hat bereits auf Grundlage seiner sehr eingehenden Untersuchungen die Lehre von der vollständigen Uebereinstimmung aller im Organismus vorfindlichen farblosen mitotischen Zellen aufgestellt, insofern diese eine einzige Reihe, die der farblosen Vorstufen der Erythrocyten, vorstellen; auch Flemming[2]), welcher jedoch die Leukocyten gleichfalls mitotisch sich theilen lässt, hält die Entscheidung, ob eine freie Zelle, die man irgendwo in Theilung trifft, eine Vorstufe der rothen Blutzellen ist oder ein Leukocyt, für sehr schwer, wo nicht unmöglich.[3]) Dem gegenüber hat Bizzozero[4]) neuerdings entschieden die Ansicht vertreten, dass die weissen und rothen Blutkörperchen getrennte Entwicklungsreihen bilden: sie unterschieden sich schon durch die Anwesenheit von Hämoglobin, insofern auch die jüngsten Glieder der Reihe der Rothen stets farbstoffhaltig seien.

Der Bizzozero'schen Lehre stehen aber die Ergebnisse anderer Untersuchungen, die Flemming's[5]), Löwit's, Denys' (a. a. O.), Van Der Stricht's[6]), H. F. Müller's (a. a. O.) u. A. gegenüber, welche dem Vorhandensein farbloser Vorstufen rother Blutkörperchen das Wort reden. Ich habe in einer früheren Mittheilung[7]), um die Mitose der Leukocyten nachweisen zu können, die Mutterzellen der

1) M. Löwit, Ueber Neubildung u. Beschaffenheit der weissen Blutkörperchen. Ein Beitrag zur Zellenlehre. Ziegler-Nauwerk's Beiträge. X. Bd. 3. Hft. S. 213 ff.

2) Archiv f. mikr. Anat. XXIV. Bd. S. 74.

3) Vgl. W. Pfitzner, Archiv f. mikr. Anat. XX. Bd. 1882. S. 138.

4) Neue Untersuchungen über den Bau des Knochenmarks bei den Vögeln. Archiv f. mikr. Anat. XXXV. Bd. 1890. S. 424 ff.

5) Archiv f. mikr. Anat. XVIII. Bd. S. 151.

6) Recherches sur la structure du foie embryonnaire. Annales de la société de médecine de Gand. 1888; Le développement du sang dans le foie embryonnaire (mémoire couronné). Archiv de Biologie. Vol. XI.

7) H. F. Müller, Zur Frage der Blutbildung, a. a. O.

mitotischen farblosen Zellen aufgesucht und als solche grosse Zellen angesehen, deren Kernstructur und Beschaffenheit des Zellkörpers sie auf die Seite der Leukocyten stellte. Diese einkernigen Leukocyten finden sich in allen Organen, wo Blutzellen in Mitose vorkommen.

Bei seinen Untersuchungen der Regeneration der Leukocyten in den Lymphdrüsen lässt Flemming die Mitosen aus den grossen einkernigen Lymphzellen hervorgehen. Diese sind aber mit den von mir genauer untersuchten „theilungsreifen Mutterzellen" identisch. Nachdem ich einerseits keine morphologischen Differenzen der verschiedenen farblosen Mitosen erkennen konnte, andererseits mich überzeugte, dass diese Mitosen in jedem Stadium hämoglobinhaltig werden können, konnte ich mich zur Aufstellung einer gemeinsamen Reihe der weissen und rothen Blutzellen für berechtigt halten.

Die Identität der farblosen Mitosen ist jedoch keine allseitig anerkannte. Nach Denys und Van Der Stricht, nach welchen einerseits — im Gegensatze zu Löwit — auch die Leukocyten sich durch Mitose regeneriren, andererseits — im Gegensatz zu Bizzozero — die Rothen aus farblosen Vorstufen hervorgehen, gehören beide Mitosen, die der Leukoblasten und Erythroblasten, getrennten Reihen an. Um diese Anschauung zu beweisen, müsste nachgewiesen werden, dass beide Mitosen, die der Leukocyten und die der farblosen Vorstufen, sich sicher unterscheiden lassen. Bei der Untersuchung dieser Verhältnisse an Schnitten von mit Flemming'schem Gemisch oder mit Sublimat fixirten Organen habe ich keine Differenzen, weder des Zellleibes noch der Kerntheilungsfigur, auffinden können. Von einer grösseren Beweiskraft zur Entscheidung dieser wichtigen Frage schienen mir die Ergebnisse der entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen K. E. Ziegler's [1]) und Minot's [2]) zu sein, nach welchen in der That die weissen und rothen Blutzellen getrennt entwickelte Zellreihen vorstellen würden. Aber noch weitere Fragen harren ihrer Lösung. Nach den vorher angeführten Ergebnissen verschiedener Untersuchungen sind es nicht blos einkernige, sondern auch andere Leukocyten, die in mitotische Theilung treten können. Es müssten somit weitere Untersuchungen der Frage näher treten, welcher Art die Leukocyten sind, die in Mitose angetroffen werden, und, wodurch sich die Mitosen der verschiedenen Arten der Leukocyten erkennen

1) Die Entstehung des Blutes der Wirbelthiere. Ber. d. naturf. Ges. zu Freiburg. IV. Bd. 1889. Heft 5.

2) Zur Morphologie der Blutkörperchen. Anat. Anzeiger. V. Bd. 1889. S. 601 ff. Vgl. O. Van Der Stricht, Le développement du sang dans le foie embryonnaire, a. a. O. p. 6, wo sich noch weitere Lit.-Angaben finden.

lassen. Weiters müsste im Hinblick auf die bis jetzt vorliegenden Angaben untersucht werden, ob die bisherige Annahme der progressiven Entwicklung der Leukocyten auseinander zu Rechte besteht, die Leukocyten aber — wie die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen es zu zeigen scheinen — in jedem Stadium ihrer Entwicklung theilungsfähig sind, oder, ob die verschiedenen Arten der Leukocyten nur innerhalb ihrer Reihe sich regeneriren. Von der grössten Wichtigkeit wäre die Untersuchung nach der Stellung der Tochterzellen, welche aus der mitotischen Theilung der einzelnen Leukocytenarten hervorgehen.

Mit einigen Worten möchte ich noch auf die „Markzellen" eingehen. Gestützt auf genaue Untersuchungen leukämischen Blutes und zahlreicher Erfahrungen über das Blut Gesunder und an verschiedenen Krankheiten Leidender habe ich die Ansicht ausgesprochen, dass bei Leukämie Leukocyten im circulirenden Blute sich befinden, welche nur dem leukämischen Blute zukommen. Diese Zellen, welche sich von den Leukocyten des Blutes gesunder und nicht leukämisch kranker Organismen scharf trennen lassen, habe ich mit den cellules médullaires Cornil's identificirt und mich der Unterscheidung desselben jener Markzellen von den Leukocyten des (nicht leukämischen) circulirenden Blutes, welche letztere ich als weisse Blutzellen bezeichnen möchte, angeschlossen. Die Markzellen finden sich nur bei Leukämie im kreisenden Blute, nicht aber in solchem Gesunder und verschieden Kranker. Ich konnte deshalb in einer mit Rieder unternommenen Untersuchung über die eosinophilen Zellen des Menschen mit diesem die aus meinen vorausgegangenen Untersuchungen hervorgehenden Ergebnisse dahin präcisiren, dass die Markzellen als beweisend für die Diagnose einer Leukämie gegenüber einer in Frage kommenden Leukocytose gelten dürfen.

Nachdem aber Mitosen dieser Markzellen im Knochenmark (Cornil, H. F. Müller) und im leukämischen Blute (H. F. Müller) gefunden werden und dieselben ebenso von den mitotischen Blutzellen verschieden sind wie es bei ihren ruhenden Mutterzellen der Fall ist, wäre noch eine weitere Frage zu lösen. Gehen die Markzellen (in Cornil's und meinem Sinne) aus den weissen Blutzellen durch einfach hypertrophische Vorgänge hervor, wie es Hayem[1]) will und aus den Angaben Löwit's[2]) über leukämisches Blut hervorzugehen

1) Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris 1889. p. 382, 856, 857.

2) Ueber Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen. Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie. Wien. ak. Sitzungsber. III. Abth. XCII. Bd. Juniheft 1885; Beiträge zur Lehre von der Leukämie. Ebenda. XCV. Bd. III. Abth. Maiheft 1887.

scheint, welche Vorgänge natürlich nicht blos im circulirenden leukämischen Blute, sondern auch im Knochenmark stattfinden könnten, oder regeneriren sie sich nur durch mitotische Theilung innerhalb ihrer Reihe? Eine Lösung dieser Frage wäre von grösster Wichtigkeit, besonders bezüglich des leukämischen Processes. Bestünde betreffs der Markzellen die erste der eben angeführten Möglichkeiten, so wäre in der Mitose der Markzellen ein dem Verhalten der übrigen Leukocyten analoger Befund zu erkennen. Denn nach den Ergebnissen der bisher vorliegenden Untersuchungen würde es sich als wahrscheinlich herausstellen, dass die progressiv aus einander sich entwickelnden Leukocytenarten in jedem Stadium ihrer Entwicklung theilungsfähig sind. Dies wäre dann auch bei den Markzellen der Fall. Aber auch dann, wenn die Markzellen nicht blos innerhalb ihrer Reihe sich regeneriren würden, sondern auch aus Leukocyten des circulirenden Blutes durch im Knochenmark ablaufende Entwicklungsvorgänge entstehen könnten, müsste die Trennung dieser Markzellen von denen des circulirenden (nicht leukämischen) Blutes aufrecht erhalten werden. Denn sie kommen im nicht leukämischen Blute nie vor.

Die vorausgegangenen Zeilen haben eine Reihe von noch unerledigten Fragen der Blutbildung aufgeworfen, die erst weitere und, wie sich aus den Schwierigkeiten der Verhältnisse ergiebt, mühevolle Arbeit nach Ueberwindung mancher Irrthümer wird, beantworten können. Bezüglich der Methodik der Blutuntersuchung möchte ich auf die Verwendung der Ehrlich'schen Trockenmethode des Blutes bei derartigen Untersuchungen aufmerksam machen, welche eine ausgiebige Verwerthung von Färbeverfahren gestattet und bezüglich vieler Verhältnisse ein besseres Verständniss des an Schnitten Gesehenen ermöglicht. Der unbedingten Verwerfung der Trockenmethode, wie es Löwit will, möchte ich mich nach meinen Erfahrungen über diese Methode, welche bei Untersuchungen des circulirenden Blutes vorderhand kaum umgangen werden kann, nicht anschliessen.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel I.)

Sämmtliche Figuren sind bei Reichert's homog. Oel-Imm. 1/15" mittelst der Camera von Oberhaüser bei einer Vergrösserung von 1400 gezeichnet.

Fig. 1—8. Eosinophile Zellen aus dem Knochenmark vom Meerschweinchen. Fig. 3. Tochterzelle, hervorgegangen aus der mitotischen Theilung einer eosinophilen Zelle. (Aus Trockenpräparaten; Eosinglycerin, Hämatoxylin nach Boehmer).

Fig. 9. Eosinophiler Leukocyt aus dem Knochenmark im Dyasterstadium (Trockenpräparat). Die Chromosomen stark conglutinirt.

Fig. 10, 14, 15. Eosinophile Leukocyten des Knochenmarks. Sternformen.

Fig. 11. Ebenso. Metakinese.

Fig. 12. Ebenso. Tochterknäuel.

Fig. 13. Ebenso. Tochterzellen. Die Fig. 10—13 aus Trockenpräparaten; Fig. 14, 15 aus Schnitten von in Sublimat fixirtem Knochenmark; Boehmer'sches Hämatoxylin, Eosin.

Fig. 16. Mitotische (wenig farbstoffhaltige) Blutzelle. Dyaster.

Fig. 17. Ebenso, unmittelbar vor der Zelltheilung. Aus Trockenpräparaten.

Fig. 18. a) kernhaltiges rothes Blutkörperchen. b) Erythrocyten. c) Kernhaltiges rothes Blutkörperchen, den Kern ausstossend? Aus Trockenpräparaten des Knochenmarks.

Fig. 19, 20. Eosinophile Zellen aus normalem circulirenden (menschl.) Blut.

Fig. 21, 22. Zwergkörperchen aus circulirendem Blut. Progressive perniciöse Anämie. Fig. 19—22 aus Trockenpräparaten. Fig. 21, 22 Pikrinsäure-Hämatoxylin nach Boehmer..

XII.

Aus der medicinischen Klinik der Universität Strassburg i. E.

Ueber Cholesterin- und Kalkausscheidung mit der Galle.

Von

Dr. Ludwig Jankau.

Auf Veranlassung des Herrn Prof. Naunyn habe ich im Laboratorium der medicinischen Klinik Versuche über die Cholesterin- und Kalkausscheidung in der Galle angestellt.

Die Methode für die quantitative Bestimmung des Cholesterins war die von Hoppe-Seyler[1]) Angegebene.

Es war meine Absicht zu sehen, ob das Cholesterin, auf verschiedene Weise in den Körper eingebracht, resorbirt wird und ob es durch die Leber mit der Galle ausgeschieden wird.

Die ersten Versuche sollten entscheiden, ob das Cholesterin vom Darme aus resorbirt wird.

Nachdem wir die von 3 Tagen genau gesammelten Fäces auf Cholesterin quantitativ untersucht hatten, gaben wir demselben Kaninchen Cholesterin in nicht geringer Menge per os mittelst Schlundsonde ein. Das Cholesterin war theils in verschiedenen Substanzen gelöst, theils in Wasser nur suspendirt. Unsere Resultate waren folgende:

Tabelle I.

Art der Versuche	Cholesterin I. bis incl. III. Tag in g	Cholesterin IV. bis incl. VI. Tag in g
Normale Fäces	0,075	—
„ „	0,069	—
Am 1. Tag in Lipanin 2,0 Chol.	0,349	0,062
Am 1. Tag in Ol. olivar. 2,0 Chol.	0,540	0,059
Am 1. Tag 2,0 mit H_2O	0,519	0,204

Ferner wurde 1,0 in Lipanin gelöstes Cholesterin an verschiedenen Stellen des Körpers subcutan injicirt. Es konnte bei der Section an diesen Stellen schon einige Stunden nach der Injection nichts von Cholesterin mehr bemerkt werden.

1) Physiologische Chemie. Berlin 1881.

Das Cholesterin war fein zerrieben und in Oel oder Lipanin gelöst; dazu setzten wir 3 ccm Natroncarbonatlösung und 10 ccm Wasser. Durch festes Umschütteln entstand eine schöne milchweisse Emulsion.

Aus obiger Tabelle nun geht hervor, dass das Cholesterin sowohl vom Darm aus als vom Unterhautzellgewebe aus resorbirt wird. — Wir fanden in den nach Cholesterineingabe (per os) gesammelten Fäces eine kleine Vermehrung des Cholesterins, die jedoch in den nächsten 3 Tagen nicht mehr zu constatiren war. — In dem Falle, wo das Cholesterin nur fein zerrieben mit Wasser eingegeben wurde, sahen wir es auch, und zwar noch am 6. Tage in bedeutender Menge mit den Fäces ausscheiden. Eine kleine Menge wird vielleicht auch in diesem Falle durch die Gallenbestandtheile für die Resorption tauglich gemacht. — Nachdem wir also wussten, dass das Cholesterin resorbirt wird, gingen wir zu den Versuchen über, die uns über die zweite Frage: wird das resorbirte im Körper circulirende Cholesterin durch die Leber mit der Galle wieder ausgeschieden, Aufschluss geben sollten.

An Kaninchen, bei denen wir nach bekannten Methoden temporäre Gallengangfisteln angelegt hatten, wurden die Cholesterinbestimmungen für normale Fistelgalle gemacht.

Tabelle II.

Versuchs-Nr.	Gew. des Kaninch. in Kilo	Secretionszeit in Stunden	Secern. Menge Galle in ccm	Trockenbestandtheile in Galle ccm	Trockenbestandtheile gef. Menge g	Trockenbestandtheile %	Versuchsmenge Galle in ccm	Cholesterin gef. Menge g	Cholesterin %	Cholesterin % der Trockensubst.	Cholesterin pro Stunde
1	$1\frac{1}{2}$	6	27	3	0,063	2,12	24	0,005	0,025	0,932	0,001
2	$1\frac{1}{2}$	6	27	5	0,089	1,79	22	0,006	0,027	1.5	0,001

Die folgenden Versuche wurden gleichfalls an temporären Gallengangfisteln ausgeführt.

Tabelle III.

Gew. des Kaninch. in Kilo	Art des Versuchs	Secretionszeit in Stunden	Secern. Menge in ccm	Trockenbestandtheile in Galle ccm	Trockenbestandtheile gef. Menge in g	Trockenbestandtheile %	Versuchsquantum in ccm	Cholesterin gef. Menge in g	Cholesterin %	Cholesterin % der Trockenbestandth.	pro Stunde
2	2,0 in Lip. p. os.	6	31	4	0,0553	1,38	26	0,004	0,016	1,16	0,0005
$1\frac{1}{2}$	1,0 subcutan	6	71	3	0,0550	1,83	19	0,007	0,035	1,91	0,004
$1\frac{1}{2}$	do	6	55	3	0,0482	1,60	38	0,008	0,021	1,31	0,002
2	1,0 im Duodenum	6	40	4	0,0660	1,66	35	0,005	0,015	0,9	0,001
$1\frac{1}{2}$	do.	6	22	4	0,0510	1,27	18	0,004	0,022	1,73	0,0008
2	5,5 per os gel. in Lip.	6	32	5	0,091	1,82	27	0,007	0,026	1,42	0,001

TABELLE VII.

Art des Versuches	Secretionszeit Stunden	Menge in ccm	Trockenbestandtheile in Galle ccm	gef. Menge in g	%	Versuchs-quantum in ccm	Cholesterin gef. Menge in g	%	% der Trocken-substanz	pro Stunde	Bemerkungen
0,5 per os	6	28	3	0,138	4,6	25	0,011	0,044	0,978	0,002	Die Fütterung
1,0 „ „	6	19	3	0.168	5.6	16	0,013	0.084	1,5	0,002	geschah jeweils
2,0 „ „	7	28	3	0,159	5,3	25	0,011	0,044	0,978	0,002	um 11 u. 2 Uhr.
folg. Tag	3	11	1	0,051	5,6	10	0,0024	0,024	0,470	0,001	Die Aufhänge-
1,0 subcut.	7	23	3	0,162	5,4	20	0,011	0,055	1,019	0,002	zeit begann im-
folg. Tag	2	13	1	0,054	5,5	12	0,0044	0,040	0,72	0,002	mer um 11 Uhr-

Bei Vergleich dieser beiden Tabellen VI u. VII sehen wir, dass auch bei Carnivoren eine Cholesterinvermehrung in der Galle bei Fütterung dieser Substanz nicht zu bemerken ist. Also wird auch bei dieser Klasse von Thieren das in den Thierkörper gebrachte Cholesterin nicht wieder durch die Leber mit der Galle ausgeschieden.

Im Anschlusse an vorhergehende Versuche stellte ich solche darüber an, ob in den Thierkörper eingeführter Kalk in die Galle übergeht. Die Wichtigkeit, welche diese Frage für die Lehre der Gallensteinbildung besitzt, ist klar, wenn man bedenkt, dass der Bilirubinkalk einen Hauptbestandtheil der Gallensteine ausmacht.

Was die Resorption von Kalk betrifft, so wissen wir durch die Untersuchungen von Neubauer[1]), Riesell[2]) und Soborow[3]), dass Kalk gut vom Darm aus resorbirt wird und sich nach einigen Stunden wieder im Harne zeigt.

Hieraus geht hervor, dass bei Eingabe von Kalk, sei es kohlensaurer, neutraler phosphorsaurer oder milchsaurer Kalk, derselbe nicht wieder, auch nicht theilweise, durch die Leber mit der Galle ausgeschieden wird.

Wir beobachteten das Thier noch 8 Tage nach der Kalkfütterung und konnten von einer nachträglichen Ausscheidung auch nichts finden.

Hieraus gewinnt die Behauptung Frerichs[4]), dass die Kalkvermehrung bei Gallensteinen ein Product der Gallenblasenwandung, d. h. deren Zellen sei, an Wahrscheinlichkeit.

1) Journal f. prakt. Chemie. 1866.
2) Hoppe-Seyler's Untersuchungen. III. Heft.
3) Centralblatt für die med. Wissenschaft. 1872. Nr. 39.
4) Hannover. Annal. 5. Jahrg. 1. Heft.

Tabelle V.

Art des Versuchs	Gewicht der Leber in g	Cholesterin gef. Menge in g	Cholesterin %	Bemerkungen
normale Leber	44	0,134	0,310	Die Leber wurde jeweils fein zerrieben und sofort verarbeitet.
1,0 im Duodenum	56	0,204	0,365	
do.	50	0,199	0,398	
5,5 per os	60	0,246	0,410	
1,0 subcutan	60	0,184	0,306	

Zu Folgerungen über den Verbleib des Cholesterins berechtigen uns die Versuche nicht. Wir wussten nur, dass bei den Herbivoren das Cholesterin sowohl vom Darm als vom Unterhautzellgewebe aus resorbirt und nicht durch die Leber mit der Galle wieder ausgeschieden wird, doch sehr bald aus dem Blute wieder verschwindet.

Toxische Erscheinungen konnten wir nach Cholesterineingabe nie beobachten.

Wie verhält sich der Cholesteringehalt der Galle bei Hunden? Untersuchungen der Fäces, die wir auch hier anstellten, zeigten, dass Cholesterin, das sogar in Substanz nur fein zerrieben per os mit Fleisch eingegeben wurde, gut vom Darme resorbirt wird.

Bezüglich der Diät wollen wir bemerken, dass der Hund täglich 1 Pfund Pferdefleisch erhielt.

Tabelle VI.

Art des Versuches	Zeit d. Secret. Uhr	Stundenzahl	secern. Menge in ccm	Trockenbestandtheile in Galle g	Trockenbestandtheile gef. Menge in g	Trockenbestandtheile %	Versuchs-menge in ccm	Cholesterin gef. Menge in g	Cholesterin %	Cholesterin % der Trocken-substanz	Cholesterin pro Stunde	Bemerkungen
norm. Blasengalle	—	—	6	1	0,206	20,6	5	0,078	0,130	0,631	—	
do.	—	—	9	1	0,128	12,8	8	0,0288	0,320	2,500	—	
Fistelgalle	11—1	2	12	2	0,115	5,5	10	0,007	0,070	1,272	0,004	8 Uhr ½ Pfd. 2 „ „ „
do.	3—5	2	12	2	0,120	6,0	10	0,0075	0,075	1,250	0,004	
do.	11—5	6	28	3	0,201	6,7	25	0,015	0,060	0,895	0,003	11 u. 2 Uhr [illegible] Pfd. F.

Blasengalle enthält also mehr Cholesterin als Fistelgalle, was ja von Hoppe-Seyler[1]) schon angegeben wird.

Versuche mit Cholesterineingabe bei demselben Hunde, bei der gleichen Nahrung ergaben folgendes.

1) Physiologische Chemie. Berlin 1881. S. 302.

TABELLE VII.

Art des Versuches	Secretionszeit Stunden	Menge in ccm	Trockenbestandtheile in Galle ccm	Trockenbestandtheile gef. Menge in g	Trockenbestandtheile %	Versuchs-quantum in ccm	Cholesterin gef. Menge in g	Cholesterin %	Cholesterin % der Trocken-substanz	pro Stunde	Bemerkungen
0,5 per os	6	28	3	0,138	4,6	25	0,011	0,044	0,978	0,002	Die Fütterung
1,0 = =	6	19	3	0,168	5,6	16	0,013	0,084	1,5	0,002	geschah jeweils
2,0 = =	7	28	3	0,159	5,3	25	0,011	0,044	0,978	0,002	um 11 u. 2 Uhr.
folg. Tag	3	11	1	0,051	5,6	10	0,0024	0,024	0,470	0,001	Die Aufhänge-
1,0 subcut.	7	23	3	0,162	5,4	20	0,011	0,055	1,019	0,002	zeit begann im-
folg. Tag	2	13	1	0,054	5,5	12	0,0044	0,040	0,72	0,002	mer um 11 Uhr-

Bei Vergleich dieser beiden Tabellen VI u. VII sehen wir, dass auch bei Carnivoren eine Cholesterinvermehrung in der Galle bei Fütterung dieser Substanz nicht zu bemerken ist. Also wird auch bei dieser Klasse von Thieren das in den Thierkörper gebrachte Cholesterin nicht wieder durch die Leber mit der Galle ausgeschieden.

Im Anschlusse an vorhergehende Versuche stellte ich solche darüber an, ob in den Thierkörper eingeführter Kalk in die Galle übergeht. Die Wichtigkeit, welche diese Frage für die Lehre der Gallensteinbildung besitzt, ist klar, wenn man bedenkt, dass der Bilirubinkalk einen Hauptbestandtheil der Gallensteine ausmacht.

Was die Resorption von Kalk betrifft, so wissen wir durch die Untersuchungen von Neubauer[1]), Riesell[2]) und Soborow[3]), dass Kalk gut vom Darm aus resorbirt wird und sich nach einigen Stunden wieder im Harne zeigt.

Hieraus geht hervor, dass bei Eingabe von Kalk, sei es kohlensaurer, neutraler phosphorsaurer oder milchsaurer Kalk, derselbe nicht wieder, auch nicht theilweise, durch die Leber mit der Galle ausgeschieden wird.

Wir beobachteten das Thier noch 8 Tage nach der Kalkfütterung und konnten von einer nachträglichen Ausscheidung auch nichts finden.

Hieraus gewinnt die Behauptung Frerichs[4]), dass die Kalkvermehrung bei Gallensteinen ein Product der Gallenblasenwandung, d. h. deren Zellen sei, an Wahrscheinlichkeit.

1) Journal f. prakt. Chemie. 1866.
2) Hoppe-Seyler's Untersuchungen. III. Heft.
3) Centralblatt für die med. Wissenschaft. 1872. Nr. 39.
4) Hannover. Annal. 5. Jahrg. 1. Heft.

XIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

93. Ueber Harnstoffbildung bei Fröschen.

Von

Dr. E. Poulsson.

Ueber die Bildung und Ausscheidung von Harnstoff bei Fröschen liegt bis jetzt nur eine Mittheilung vor von Nebelthau[1]), der durch 2 mal täglich wiederholtes Ausdrücken von 600 Wasserfröschen, die mit Mehl- und Regenwürmern gefüttert wurden, im Laufe von 9 Wochen in den Besitz von 10½ Liter normalen Froschharns kam. Von demselben wurden 9 Liter nach der von v. Schröder angegebenen Methode auf Harnstoff verarbeitet. Die Gesammtausbeute betrug nur 0,52 g. Dass die gewonnenen Krystalle aus Harnstoff bestanden, wurde durch den Schmelzpunkt (132—134) und durch das Verhalten gegenüber Salpetersäure bewiesen.

Der Froschharn ist nach diesen Untersuchungen von Nebelthau sehr arm an Harnstoff. Vielleicht werden grössere Mengen durch die Haut ausgeschieden.

Dass aber im Organismus der Frösche Harnstoff in reichlicheren Quantitäten gebildet wird, wenn geeignetes Material dazu vorhanden ist, geht aus folgenden Versuchen hervor, in welchen verschiedene Ammonsalze den Thieren unter die Haut eingespritzt wurden.

Behufs der allgemeinen Anordnung der Versuche, deren Resultate unten mitgetheilt werden sollen, sei folgendes bemerkt.

Es wurden in jeder Versuchsserie 10 Frösche angewendet, die im Laufe von 3 Tagen zusammen 70—80 mg. NH_3 als Carbonat, Lactat und Formiat erhielten. Die zuerst sorgfältig gereinigten und ausgedrückten Thiere wurden in einem grossen Glascylinder gehalten und jeden Morgen nach Ausdrücken des Harns und Ausspülen in einen neuen, reinen Cylinder gesetzt, während der Inhalt des alten Cylinders — Harn, Hautsecret, Excremente und Spülwasser — auf Harnstoff verarbeitet wurde. In dieser Weise wurden die gesammten Se- und Excrete jedesmal bis 24—40 Stunden nach der letzten Injection des Ammoniumcarbonats gesammelt. Ob dies 24 oder 40 Stun-

1) Zeitschr. f. Biologie. XXV. Bd. S. 122. 1889.

alk		pro Stunde			Bemerkungen, betr.	
% der flüss. Galle	% der Trockenbestandth.	Galle	Trockenbestandth.	circa	Zeit der Fütterung	Fütterung
017	0,357	17,16	0,8408	0,00290	27./3. um ½11 Uhr . 2 Uhr .	je 1 Pfd. Fleisch + 10,0 Calc. carbonat.
013	0,235	25,69	1,4643	0,00354	28./3. um 10 Uhr . 3 Uhr . 29./3. um 10 Uhr .	je 1 Pfd. Fleisch + 15,0 Calc. carbonat. 1 Pfd. Fleisch + 15 $CaCO_3$.
016	0,367	16,10	0,6923	0,00255	30./3. um 10 Uhr . 3 Uhr . 31./3. um 10 Uhr . 3 Uhr .	1 Pfd. Fleisch + 10,0 neutralisirtes phosphors. Ca. 1 Pfd. Fleisch + 15,0 phosphors. Ca. wie vorhergegangener Tag.
014	0,343	10,60	0,4452	0,00148	1./4. . . . . 2./4. . . . . 3./4. um 10 Uhr .	je 2 Pfd. Fleisch. 1 Pfd. Fl. + 15,0 milchsauren Kalk.
014	0,283	19,13	0,9692	0,00268	3 Uhr . 4./4. um 10 Uhr . 3 Uhr .	do. 1 Pfd. Fl. + 40,0 milchsauren Kalk. do.
017	0,424	16,55	0,6901	0,00261	5./4. Morgens . . . 5./4. Mittags . . . 6.—11./4. incl. . .	gemischte Nahrung. 1 Pfd. Fleisch. je 2 Pfd. Fleisch. (das Thier verweig. Wasser.)

schläge, sowie Herrn Prof. Minkowski für die mir freundlichst geleistete Anleitung meinen tiefgefühlten Dank auszusprechen.

XIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

93. Ueber Harnstoffbildung bei Fröschen.

Von

Dr. E. Poulsson.

Ueber die Bildung und Ausscheidung von Harnstoff bei Fröschen liegt bis jetzt nur eine Mittheilung vor von Nebelthau[1], der durch 2 mal täglich wiederholtes Ausdrücken von 600 Wasserfröschen, die mit Mehl- und Regenwürmern gefüttert wurden, im Laufe von 9 Wochen in den Besitz von $10^{1}/_{2}$ Liter normalen Froschharns kam. Von demselben wurden 9 Liter nach der von v. Schröder angegebenen Methode auf Harnstoff verarbeitet. Die Gesammtausbeute betrug nur 0,52 g. Dass die gewonnenen Krystalle aus Harnstoff bestanden, wurde durch den Schmelzpunkt (132—134) und durch das Verhalten gegenüber Salpetersäure bewiesen.

Der Froschharn ist nach diesen Untersuchungen von Nebelthau sehr arm an Harnstoff. Vielleicht werden grössere Mengen durch die Haut ausgeschieden.

Dass aber im Organismus der Frösche Harnstoff in reichlicheren Quantitäten gebildet wird, wenn geeignetes Material dazu vorhanden ist, geht aus folgenden Versuchen hervor, in welchen verschiedene Ammonsalze den Thieren unter die Haut eingespritzt wurden.

Behufs der allgemeinen Anordnung der Versuche, deren Resultate unten mitgetheilt werden sollen, sei folgendes bemerkt.

Es wurden in jeder Versuchsserie 10 Frösche angewendet, die im Laufe von 3 Tagen zusammen 70—80 mg. NH_3 als Carbonat, Lactat und Formiat erhielten. Die zuerst sorgfältig gereinigten und ausgedrückten Thiere wurden in einem grossen Glascylinder gehalten und jeden Morgen nach Ausdrücken des Harns und Ausspülen in einen neuen, reinen Cylinder gesetzt, während der Inhalt des alten Cylinders — Harn, Hautsecret, Excremente und Spülwasser — auf Harnstoff verarbeitet wurde. In dieser Weise wurden die gesammten Se- und Excrete jedesmal bis 24—40 Stunden nach der letzten Injection des Ammoniumcarbonats gesammelt. Ob dies 24 oder 40 Stun-

1) Zeitschr. f. Biologie. XXV. Bd. S. 122. 1889.

lang geschah, hatte auf das Resultat keinen Einfluss. Bei der stoffdarstellung wurde die von v. Schröder angegebene Me- e befolgt. Die zuletzt aus Alkohol gewonnenen Krystalle ent- en noch nicht unbedeutende Mengen salpetersaures Baryum und len deshalb 2- oder 3 mal aus Essigäther umkrystallisirt. Beim samen Verdunsten des Lösungsmittels schied sich der Harnstoff ıehr wie centimeterlangen, anscheinend sehr reinen Krystallen die aber noch mehr wie 10 Proc. Verunreinigungen enthielten.

Versuch 1. Kohlensaures Ammon. R. temporaria. Gesammt- :ht der 10 Exemplare 380 g. Von einem Präparate, in welchem zwei gewichtsanalytischen Bestimmungen 22,99 Proc. und 22,86 Proc. n Mittel 22,92 Proc. — NH_3 enthalten waren, wurde den Thieren im e von 3 Tagen 0,3800 g = 0,0825 g NH_3 eingespritzt. Die Injection ıah durch den Mund in den Bauchlymphsack. Die 2 mal umkrystalli- ı Krystalle hatten ein Gewicht von 0,2472 g und enthielten 88,83 Proc. ,2196 g Harnstoff. Die Harnstoffbestimmung geschah in diesem wie en folgenden Versuchen nach der Knop-Hüfner'schen Methode.

Versuch 2. Milchsaures Ammon. R. temporaria. Gewicht 10 Exemplare 376 g. Eine verdünnte Ammonlösung, in der durch Titrirungen mit Schwefelsäure 3,93 Proc. und 3,91 Proc. — im l 3,92 Proc. — NH_3 gefunden war, wurde mit Milchsäure genau -alisirt und zur Injection derart verdünnt, dass jeder Cubikcentimeter Lösung 0,0063 g NH_3 enthielt. In 3 Tagen wurde 0,0731 g NH_3 espritzt. Das Gewicht der erhaltenen Krystalle war 0,2134 g mit 5 Proc. = 0,1824 g Harnstoff.

Versuch 3. Milchsaures Ammon. Die im vorstehenden Ver- e angewendeten Frösche wurden nach 10 tägiger Ruhe 3 Tage lang trocken gehalten und bekamen während dieser Zeit 0,0756 g NH_3. Frösche verlieren während des Versuches 74 g an Gewicht. Die eute war 0,2107 g Krystalle, die aber vor der Ermittelung des stoffgehalts verloren gingen. Derselbe dürfte, da die Darstellungs- e in allen Einzelheiten vollständig die gleiche war, wie früher, 85 Proc. sein.

Versuch 4. Ameisensaures Ammon. Dieselben Frösche wie ersuch 2 und 3 nach 12 tägiger Erholung. Bereitung der Injections- gkeit durch Neutralisiren einer 3,92 proc. Ammonlösung mit Ameisen- e und nachheriges Verdünnen mit Wasser. Die Thiere bekamen zu- nen 0,0799 g NH_3 und es wurde erhalten 0,2692 g Krystalle mit 9 Proc. = 0,2334 g Harnstoff.

Die folgende Tabelle zeigt das Ergebniss dieser Versuche.

	Zugeführte NH_3-Menge	Aus der NH_3-Menge berechnete Harnstoffmenge	Gefundene Harnstoffmenge
Versuch	0,0825	0,1456	0,2196
=	0,0731	0,1290	0,1824
=	0,0756	0,1334	[0,1840]
=	0,0799	0,1400	0,2334

Es wird erheblich mehr Harnstoff gefunden als aus der zugeführten NH_3-Menge entstehen kann. Daraus folgt, dass in diesen Versuchen die Frösche nicht nur alles einverleibte Ammoniak mit Leichtigkeit in Harnstoff umgewandelt haben, sondern dass noch mehr Harnstoff gebildet wird, was offenbar darauf zurückzuführen ist, dass die Ammonsalze den Stoffwechsel der Frösche bedeutend angeregt und einen vermehrten Eiweisszerfall herbeigeführt haben.

XIV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

28. Ueber methämoglobinbildende Gifte.

Von

Doc. Dr. **Paul Dittrich.**

(Mit 2 Abbildungen im Text).

Das Blut des lebenden Thierkörpers kann durch Zufuhr von chemischen Stoffen in verschiedener Weise verändert und für seine physiologische Aufgabe untauglich gemacht werden. Ein verbreiteter Sprachgebrauch bezeichnet solche Stoffe als „Blutgifte". Solche „Blutgifte" sind auch die methämoglobinbildenden Gifte. L. Lewin[1]), welcher zuerst den Begriff der „Blutgifte" schärfer zu fassen versucht hat, kennt neben Giften, welche Kohlenoxydhämoglobin und Sulfhämoglobin erzeugen, überhaupt keine anderen „Blutgifte" als solche, welche Methämoglobin und eventuell Hämatin bilden können. Nach ihm sind die Blutgifte charakterisirt durch die Fähigkeit, eingreifende chemische oder morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen hervorzurufen. Diese Einschränkung des Begriffes scheint mir jedoch allzuweit gehend.

Nennt man „Blutgifte" alle jene Stoffe, welche tiefer greifende Veränderungen des Blutes hervorrufen, so gehören noch andere Gruppen von Giften herein. Die Veränderungen nämlich, die man als eingreifend betrachten kann, sind sicherlich nur solche, welche eine so wichtige Function des Blutes betreffen, dass deren Ausfall rasch zu bedrohlichen Erscheinungen führt. Obgleich das kreisende Blut für die Zufuhr von Nährstoffen und für die Abfuhr von Zerfallsstoffen allenthalben der wichtigste Vermittler ist, so führt doch eine Unterdrückung dieser Function nur in dem Falle rasch zu Vergiftungserscheinungen, wenn sie unter den Nährstoffen den Sauerstoff, unter

1) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. XXV. Bd. S. 306.

den Zerfallsproducten die Kohlensäure betrifft. Denn nur Sauerstoffmangel und Kohlensäureüberladung führen rasch zu schweren Intoxicationserscheinungen, während der Organismus die Entziehung anderer Nährstoffe wochenlang, die Anhäufung anderer Zerfallsproducte zum mindesten tagelang zu ertragen vermag.

Unter den Blutgiften werden daher jene in erster Reihe stehen, welche die respiratorische Function des Blutes schädigen. Dies kann aber nicht blos durch toxische Veränderung der rothen Blutkörperchen geschehen, an die Lewin allein zu denken scheint, sondern ebensowohl durch Veränderung der Plasmabestandtheile. In diesem Sinne sind, um Beispiele anzuführen, gerinnungserregende Stoffe, welche durch Thrombose und Embolie den Kreislauf allgemein oder an lebenswichtiger Stelle zum Stillstand bringen können, ebensowohl „Blutgifte" wie die Säuren, welche durch Verminderung der Alkalescenz schliesslich das Blut zum Transport der Kohlensäure ungeeignet machen.

Unter den Giften, welche die rothen Blutkörperchen verändern, sind einmal solche zu unterscheiden, welche dieselben, genauer gesagt ihr Stroma in Lösung bringen. Solche blutkörperchenlösende Gifte sind das Toluylendiamin, der Arsenwasserstoff, der Phosphor, der Aether und viele andere. Bei der Giftwirkung dieser Stoffe, soweit sie sich im Blute äussert, spielt die Bildung von Methämoglobin keine oder nur eine nebensächliche Rolle.

Eine zweite Gruppe von „Blutkörperchengiften" ruft zunächst und in auffallendem Maasse eine Veränderung des Blutfarbstoffes hervor. Diese wurden daher auch gelegentlich als „Hämoglobingifte" bezeichnet. Hierher gehören vor Allem das Kohlenoxyd und die methämoglobinbildenden Stoffe.

Wie alle ähnlichen Eintheilungen, leidet auch diese Gruppirung an der Schwäche, dass sie schärfer trennt, als den Thatsachen entspricht, insofern es Stoffe giebt, welche ebensowohl Blutkörperchen zu lösen, als Methämoglobin zu bilden im Stande sind, somit beiden Gruppen zugleich angehören. Auch einzelne der später anzuführenden Beobachtungen zeigen, dass es sich hier überhaupt nicht um einen grundsätzlichen Gegensatz handelt.

Der nachfolgend mitgetheilten Untersuchung war die Aufgabe gestellt, die Wirkungsweise jener Gifte, welche in erster Reihe eine Ueberführung des Blutfarbstoffes in Methämoglobin bewirken, klarzustellen. Namentlich war es die Frage nach der Entstehungsweise des Methämoglobins innerhalb und ausserhalb des Organismus, sowie nach den weiteren Schicksalen des im Blute entstandenen Methämo-

globins, welche der Beantwortung zugeführt werden sollte. Dass dabei mancherlei wichtige Vorfragen ausführliche Untersuchung erheischten, ist beinahe selbstverständlich.

I. Nachweis des Methämoglobins.

Für meine Untersuchungen bedurfte es einer scharfen und sicheren Nachweismethode. Als eine solche wäre von vornherein die spektroskopische Untersuchung des Methämoglobins erschienen, wenn nicht über das Spectrum dieses Farbstoffes seit Jahren ein bis jetzt nicht geschlichteter Zwiespalt der Meinungen bestände. Um ein Urtheil über die Brauchbarkeit dieser Untersuchungsmethode zu gewinnen, musste ich daher die einschlägigen Angaben durch eigene Beobachtungen zu ergänzen und aufzuklären suchen.

Nach Hoppe-Seyler[1]) kommt dem Methämoglobin ein charakteristischer Absorptionsstreifen zwischen C und D, näher an C, zu. Dieser Streifen verschwindet bei starker Verdünnung der Lösung bald. Bei Verdünnung treten zwei verwaschene Streifen zwischen D und E auf.

A. Jäderholm[2]) schreibt dem Methämoglobin auf Grund sehr genauer an mit Ferricyankalium dargestelltem krystallisirtem Methämoglobin angestellter Untersuchungen vier Absorptionsstreifen (I—IV) zu, deren Wellenlänge in Milliontelmillimetern er am Orte der maximalen Absorption

für I (zwischen C und D) zu 630—633,
für II (zwischen D und E, knapp bei D) zu 580—581,
für III (zwischen D und E, näher an E) zu 539,
für IV (zwischen b und F) zu annähernd 500 bestimmte.

Von diesen Streifen ist I der stärkste, II der schwächste. Die Untersuchung der Extinctionscoëfficienten mit dem Hüfner'schen Spectrophotometer ergab überraschender Weise, dass die Absorption bei II grösser war als bei I. Dass der Eindruck aufs Auge so ganz anders ist, erklärt Jäderholm aus der Differenz der Lichtstärke in den verschiedenen Spectralregionen und dem ungleich starken Contrast gegen die Umgebung.

Henri Bertin-Sans[3]) giebt eine fast identische Beschreibung des Spectrums. Ihm zu Folge entsprechen die Streifen einer Wellenlänge von 633, 580, 538,5 und 500. Davon ist I sehr deutlich, II von gleicher Breite, aber weniger ausgesprochen, III ist deutlicher als II,

1) Physiol. Chemie. II. Theil. S. 392.
2) Zeitschr. f. Biologie. XX. Bd. S. 419.
3) Comptes rend. de l'acad. d. sciences. Vol. CVI. p. 1243.

aber schwächer als I, seine Breite doppelt so gross als jene von II. IV ist nur bei grosser Verdünnung sichtbar.

Dem gegenüber sieht Tr. Araki[1]), ein Schüler Hoppe-Seyler's, nur den zwischen C und D gelegenen Absorptionsstreifen (Wellenlänge 648—629) als für neutrale oder schwach sauere Lösungen des Methämoglobins charakteristisch an. Die Streifen II und III Jäderholm's bezieht er auf die Anwesenheit von unzersetztem Oxyhämoglobin, dessen Absorptionsstreifen α und β genau die gleiche Lage haben.

Gegen eine solche Identificirung sprechen:

1. der Umstand, dass diese Streifen auch an krystallisirtem Methämoglobin, und zwar auch mikrospectroskopisch nachzuweisen sind (Jäderholm),

2. dass diese Streifen fortbestehen, wie viel und wie lange man auch Ferricyankalium auf Oxyhämoglobin einwirken lässt (Bertin-Sans),

3. dass bei zunehmender Verdünnung vor dem Spectroskope II und III fast gleichzeitig verschwinden, während beim Oxyhämoglobin der gegen Blau gelegene (III) zuerst undeutlich wird (Bertin-Sans).

Für die Identificirung von II und III des Methämoglobins mit den Oxyhämoglobinstreifen führt Araki die Beobachtung ins Treffen, dass durch Mehrzusatz von Ferricyankalium zu Methämoglobin schliesslich die Streifen II und III bis auf Spuren zum Verschwinden gebracht werden können, ferner, dass bei Fäulniss von Methämoglobinlösungen im zugeschmolzenen Rohre zuerst ein Zusammenfliessen von II und III zu dem Streifen des reducirten Hämoglobins, und erst viel später ein Verschwinden von I zu beobachten ist, dass daher diese Streifen nicht dem Spectrum eines und desselben Körpers angehören können.

Zur Klarstellung des Sachverhaltes ging ich wie Jäderholm von krystallinischem Methämoglobin aus.

Die Darstellung gelingt sehr bequem und in fast unbeschränkt haltbarer Form durch Auskrystallisirenlassen desselben aus spontan verdunstender Ammonsulfatlösung. Die vorbereitende Trennung der rothen Blutkörperchen vom Plasma geschah in bekannter Weise durch Waschen mit Kochsalzlösung. Nach möglichster Beseitigung des Plasmas wurde der Blutkörperchenbrei mit Aether gelöst, die lackfarbene Lösung filtrirt, dann mit dem doppelten Volumen einer kalt gesättigten Ammonsulfatlösung versetzt, neuerdings filtrirt und in flachen Schalen in der Kälte sich selbst überlassen. Meistens konnte man bereits nach 24 Stunden den Beginn der Krystallisation constatiren, zuweilen aber erst nach 2 bis 3 Tagen. Dieselbe gab sich makroskopisch bei durchfallendem Lichte

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. XIV. Bd. S. 405.

durch die Anwesenheit glitzernder Krystalle zu erkennen, die sich unter dem Mikroskop entweder als langgestreckte Prismen oder als breite Tafeln, von der Form der von Jäderholm abgebildeten, erwiesen. In der Regel waren die Krystalle beim ersten Auskrystallisiren nicht rein; vielmehr enthielt die Mutterlauge neben Krystallen auch noch einen amorphen Niederschlag, welcher oft erst durch mehrmaliges Umkrystallisiren vollständig ausgeschieden werden konnte. Der Krystallbildung ging zumeist Ausscheidung von Globuliten und Sphärokrystallen voran.

Die zuerst vorwiegend aus Oxyhämoglobin bestehende Krystallmasse ging beim Stehen an der Luft namentlich beim Umkrystallisiren allmählich vollständig in Methämoglobin über. Eine weitere Veränderung, z. B. Abspaltung von Hämatin, trat dabei nicht ein. Der mehrmals aus Ammonsulfatlösung umkrystallisirte Krystallbrei wurde schliesslich abgepresst und in diesem noch salzhaltigen Zustande trocken aufbewahrt.

Dieses Verfahren der Darstellung hat für das Methämoglobin den Vortheil der Bequemlichkeit, insofern das oftmalige Einpacken in Eismischungen umgangen wird. Ferner macht es die Verwendung des Ferricyankaliums oder eines anderen Oxydationsmittels entbehrlich, da, wie unten noch näher angeführt werden soll, das Ammonsulfat in hohem Maasse die Fähigkeit besitzt, Oxyhämoglobin in Methämoglobin überzuführen, ohne weitere chemische Veränderungen hervorrufen zu können. Endlich ist ein Krystallbrei, salzhaltig wie man ihn dabei erhält, unbeschränkt haltbar. Er büsst seine Löslichkeit nicht ein. Nur in dem Falle, als man versucht, das Präparat über Schwefelsäure im Vacuum völlig zu trocknen, führt man den grössten Theil des Methämoglobins in eine unlösliche Modification über.

Derartiges bei verschiedenen Darstellungen erhaltenes Methämoglobin zeigte stets das gleiche, unten beschriebene optische Verhalten. Dasselbe wurde auch bei auf anderem Wege erhaltenem Methämoglobin sichergestellt, z. B. nach Behandlung mit Ferricyankalium, andauernder Einwirkung von Wärme auf Blutlösungen und im Blute vergifteter Thiere, nur dass in diesen Fällen zumeist geringe Reste unveränderten Oxyhämoglobins das spectrale Bild complicirten.

Bei der Schwierigkeit, Beimengungen von Oxyhämoglobin auszuschliessen, müssen solche Methämoglobinlösungen, welche die Oxyhämoglobinstreifen nicht zeigen, als die vertrauenswürdigeren erscheinen. Ein einziges krystallisirtes typisches Methämoglobinpräparat, welches die Oxyhämoglobinstreifen in Lösungen verschiedener Concentration nicht zeigt, ist beweiskräftiger als eine beliebige Anzahl Methämoglobinlösungen, in denen solche vorhanden sind, weil der Ausschluss von unverändertem Oxyhämoglobin eben nicht leicht zu erzielen ist. Bei monatelang aufbewahrtem, aus Ammonsulfat erhaltenem Methämoglobin scheint dieser Ausschluss erfüllt zu sein. Das Spectrum bleibt, wenn man das Präparat in monatelangen Zwischenräumen untersucht,

stets das gleiche. Durch Ferricyankalium und ähnliche Oxydationsmittel ist dieses weiterhin unveränderliche Stadium nicht so leicht zu erreichen, wie bereits Araki hervorhebt. Dies wäre schwer verständlich, wenn die Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin ein Oxydationsvorgang wäre, bei welchem der Sauerstoff des Ferricyankaliums in Thätigkeit träte. Da aber, wie unten ausgeführt wird, eine Sauerstoffübertragung nicht statt hat und das Ferricyankalium in seiner methämoglobinbildenden Wirkung nur gradweise von jener des Ferrocyankaliums und anderer nicht oxydirender Salze verschieden ist, so hat die Thatsache, dass trotz überschüssigen Ferricyankaliums Oxyhämoglobin bestehen bleiben kann, nichts befremdendes.

Das Spectrum des krystallisirten Methämoglobins, wie ich es bei im Laufe zweier Jahre angestellten Untersuchungen immer wieder, und zwar mit Spectralapparaten verschiedener Construction[1]) gesehen und gemessen habe, lässt bei Betrachtung in 1 cm dicker Schicht die rothen Strahlen selbst in den fast undurchsichtigen Lösungen von 3 Proc.[2]) bis zu einer Wellenlänge von circa 660 durch. Dann beginnt je nach der Concentration deutlich oder minder deutlich die Verdunkelung, welche dem typischen, von allen Seiten anerkannten Methämoglobinstreifen I entspricht. Die Mitte dieses Streifens findet sich zu 632. Jäderholm und Bertin-Sans geben Werthe von 633—630 an. Von da ab nimmt die Absorption erst rasch, dann langsam ab bis etwa 606 und bleibt von da an bis hinter D (584) annähernd constant; dann steigert sie sich mässig bis 579 und bleibt dann nahezu gleich bis zu 553, worauf sie erst rasch bis circa 540, dann langsam aber anscheinend ganz gleichmässig zum stark brechbaren Theile des Spectrums zunimmt.

Dem entsprechend zeigt das Spectrum bei passender Verdünnung nur einen deutlichen Absorptionsstreifen (I); ein zweiter undeutlicher Absorptionsstreifen (dem II. der Autoren entsprechend) liegt auf 579.

1) Mir stand ein Vierordt'sches Spectrophotometer von Merz und ein Spectralapparat à vision directe von Hoffmann in Paris neben kleineren Apparaten zur Verfügung.

2) Die quantitative Bestimmung des Methämoglobins in dem krystallisirtes Ammonsulfat enthaltenden Präparat geschah bei der Unmöglichkeit lösliches trockenes Methämoglobin zu erhalten in der Art, dass eine bestimmte Lösung des salzhaltigen reinen Methämoglobins hergestellt und dessen Gehalt an Farbstoff durch Fällen mit Alkohol, Digeriren des Niederschlages mit dem Alkohol auf dem Wasserbade und völliges Auswaschen desselben auf einem gewogenen Filter mit Wasser, Trocknen und Wägen ermittelt wurde. Das einmal coagulirte Methämoglobin giebt weder Farbstoff noch Eiweissstoffe an das Waschwasser ab.

rholm und Bertin-Sans geben seine Lage zu 580—581 an. 'esentlichen entspricht dieser Absorptionsstreifen blos der Verıng der Absorption rechts von D. Er ist gegen D zu deutlich, E zu aber höchst undeutlich begrenzt, und es ist die Frage, erhaupt nach rechts von diesem Streifen noch eine Verminderder Absorption statt hat, und ob er nicht nur durch den Congegenüber der Umgebung als Streifen erscheint. Ein Streifen III V, wie ihn Jäderholm und Bertin-Sans beschreiben, n meinen Lön von reinem moglobin nicht ıen. Die nebenıde Zeichnung ein Bild von ı Verhältnissen. lbe ist auf Grund weierlei Unterngen entworfen: l auf Grund eiectroskopischen suchung einer moglobinlösung hwachem aber constantem Licht, wobei die Grenzen der völligen nkelung für die verglichenen Concentrationen graphisch verıet wurden; ferner auf Grund der Messung der Absorption in erschiedenen Spectralbezirken mit dem Vierordt'schen Spectometer an einer Lösung von 0,894 Proc.

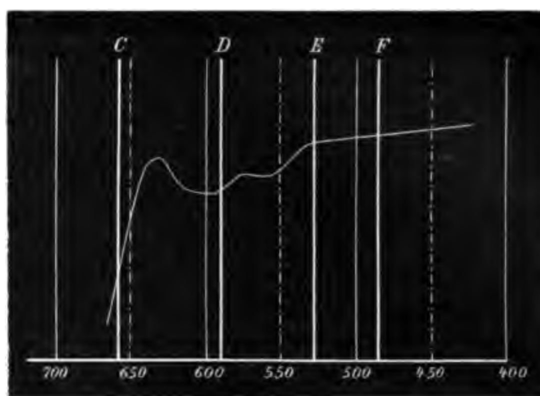


Fig. 1.

)as Ergebniss war ein übereinstimmendes. In beiden Fällen sich, wie dies schon Jäderholm auffiel, die Lichtabsorption n scheinbar helleren Spectralbezirken rechts von I (also von 553) als relativ sehr bedeutend. Der Versuch, spectrophotoıch zu ermitteln, ob der Streifen II (579) in der That einem num der Absorption entspricht, gab kein Resultat. Es liess sich sicherstellen, dass dieselbe hier grösser ist, als weiter rechts. wirklich hier ein Maximum liegt, wie es dem Augenschein icht, so ist doch die Differenz gegen die Nachbarschaft nach t zu jedenfalls sehr gering.

Jm ein Urtheil über die relative Lichtabsorption zu ermöglichen, ich einige Zahlen für die absorbirte Lichtmenge in den verıenen Spectralbezirken nach Versuchen mit der Lösung von Proc. nachstehend zusammen.

Nimmt man die einfallende Lichtmenge zu 100 an, so wurden davon bei einer Schichtendicke von 1 cm durchgelassen:

links von C (698—669)	41,0 Proc.
auf der Höhe von I (646—619)	5,5 »
zwischen I und D (617—597).	9,0 »
rechts von D (597—558)	5—6 »
rechts von der Verdunkelungsstufe 553, und zwar von 545—530	2,5 »
noch weiter gegen Violett zu (530—518) . .	2,0 »

Diesem quantitativen Ergebnisse, wonach die Lichtabsorption rechts von I durchwegs eine bedeutende ist, entspricht auch das Absorptionsbild mittlerer und verdünnter Lösungen. So liess z. B. in einer Versuchsreihe eine Lösung von 3,576 Proc. nur rothes Licht links von I durch. Erst bei Lösungen unter 2 Proc. war eine Aufhellung rechts von I wahrnehmbar. Der Streifen I blieb dann bei fortgesetzter Verdünnung bis zu einer Concentration von 0,22 Proc. sichtbar. Bei 0,11 Proc. war er nicht mehr erkennbar.

Der Streifen II, welcher vorwiegend einer raschen Zunahme der Absorption hinter 590 entspricht, tauchte deutlich bei circa 2 Proc. auf, war bei 0,894 Proc. nur noch angedeutet, bei 0,447 Proc. nicht mehr erkennbar.

Der Beginn der diffusen Verdunkelung rechts von 553 war in allen Concentrationen bis zu weitgehender Verdünnung kenntlich.

Ich muss sonach Araki darin beipflichten, dass nur der Methämoglobinstreifen im Roth als charakteristisch anzusehen ist, und dass in dem vierstreifigen Spectrum von Jäderholm (und Bertin-Sans) wahrscheinlich eine Uebereinanderlagerung des Methämoglobin- und des Oxyhämoglobinspectrums vorliegt. Daraus würde sich auch die von Bertin-Sans hervorgehobene, oben erwähnte Angabe erklären, dass die Methämoglobinstreifen II und III ziemlich gleichzeitig verschwinden, während beim Oxyhämoglobin der β-Streifen früher undeutlich wird als der α-Streifen. Da nämlich der β-Streifen auf eine bereits sehr lichtschwache Partie des Methämoglobinspectrums fällt, so erfährt bei der Superposition beider Spectren der β-Oxyhämoglobinstreifen eine erheblichere Verstärkung als der α-Streifen, so dass jetzt das Verdünnen beide Streifen annähernd zu gleicher Zeit zum Verschwinden bringt.

Es bleibt dann immer noch das Bedenken, dass Jäderholm den Streifen III direct an einzelnen grösseren Methämoglobinkrystallen gesehen hat. Es ist jedoch einmal daran zu denken, dass Methämoglobin und Oxyhämoglobin als isomorphe Substanzen zusammen krystallisiren können, sodann aber auch daran, dass auskrystallisirendes Methämoglobin

aus einer Lösung, welche noch Oxyhämoglobin enthält, ebensogut etwas von diesem noch in höchster Verdünnung spectroskopisch erkennbaren Farbstoff [1]) aufnehmen kann, wie etwa ein anderer selbst anorganischer Stoff aus gefärbter Mutterlauge in gefärbten Krystallen ausschiesst. Auch ist nicht auszuschliessen, dass bereits gebildete Oxyhämoglobinkrystalle nachträglich, ohne in Lösung zu gehen, in das isomere Methämoglobin übergehen und so zu einem bestimmten Zeitpunkte ein Mischspectrum zeigen können. Aus allen diesen Gründen kann ich gegenüber meinen eindeutigen Beobachtungen diesem Bedenken kein Gewicht beilegen.

Dem Dargestellten zu Folge habe ich im Nachfolgenden nur den typischen Methämoglobinstreifen ($\lambda = 632$) zum Nachweis benutzt. War daneben eine leichte Absorption oder die Andeutung eines Streifens rechts von D erkennbar (II der Autoren), so konnte dies an dem Urtheile nichts ändern. Waren jedoch rechts von D im Grün zwei Streifen (II und III Jäderholm's = α und β Oxyhämoglobin) sichtbar, so musste ich sie auf Oxyhämoglobinbeimengung beziehen.

Natürlich gelten diese spectroskopischen Angaben nur für hämatinfreie Lösungen. Das Hämatin in sauerer Lösung hat, wie mit Recht hervorgehoben wird, ein Spectrum, das jenem des Methämoglobins sehr ähnlich ist. Eine von mir in letzter Zeit untersuchte hämatinhaltige Flüssigkeit, die aus einer cystischen Geschwulst des Unterleibs stammte, gab spectroskopisch ein Bild, das mit dem oben beschriebenen völlig übereinstimmte. Aber die Reduction mit Schwefelammonium lässt leicht eine Verwechselung vermeiden, da Methämoglobin, damit versetzt, in reducirtes Hämoglobin übergeht, während das reducirte Hämatin die äusserst deutlichen und charakteristischen Streifen des reducirten Hämatins (Hämochromogen Hoppe-Seyler's) liefert.

II. Ueber die Bedingungen der Methämoglobinbildung.

Die merkwürdige Erscheinung, dass der Blutfarbstoff sowohl durch oxydirende als durch reducirende Agentien in Methämoglobin übergeführt werden kann, hat die bekannte Discussion über die Frage zur Folge gehabt, ob man das Methämoglobin als Peroxyd oder Suboxyd des Hämoglobins betrachten soll. Durch die entscheidenden Versuche von Hüfner und Külz [2]) ist diese Frage dahin beantwortet worden, dass Oxy- und Methämoglobin den gleichen Gehalt an austreibbarem Sauerstoff besitzen, nur dass die Bindung des Sauerstoffs im Methämoglobin eine ungleich innigere ist als im Oxyhämoglobin.

1) Nach Siegfried, Archiv f. Physiol. 1890. S. 385 ist Oxyhämoglobin noch zu 0,5 Proc. neben 99,5 Proc. Hämoglobin erkennbar.

2) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. VII. Bd. S. 366.

Man kann daher bei der Ueberführung von Oxyhämoglobin in Methämoglobin nur dann von einer wirklichen Oxydation sprechen, wenn man das Oxyhämoglobin nicht als ein Oxyd des Hämoglobins in chemischem Sinne, sondern als eine lockere etwa krystallwasserähnliche Verbindung von Oxygen mit Hämoglobin ansieht. In jedem anderen Falle handelt es sich nur um den Uebergang eines Körpers in einen zweiten von gleicher Zusammensetzung, ein Vorgang, der durch intramoleculäre Umlagerung oder durch Spaltung oder durch Condensation (vorausgesetzt, dass die sich abspaltenden oder zusammentretenden einfacheren Molecule mit dem complicirteren Molecul dieselbe procentische Zusammensetzung besitzen) bewirkt sein kann.

Jedenfalls erfordert ein solcher Vorgang keine Zufuhr von Sauerstoff, und wenn, wie dies immer vorzugsweise betont wird, Oxyhämoglobin durch oxydirende Agentien in Methämoglobin übergeht, so ist eine Mitwirkung des Sauerstoffs des Oxydationsmittels dabei nicht a priori nothwendig, da das Oxyhämoglobin ja von vornherein die nöthige Menge Sauerstoff enthält.

Diese Auffassung steht vollständig im Einklang damit, dass nicht blos Oxydationsmittel, sondern auch Reductionsmittel diese Umwandlung einleiten, dass aber weiter, worauf man vom toxicologischen Gesichtspunkte besonderes Gewicht legen muss, auch Stoffe, die sonst weder oxydirend noch reducirend wirken, die gleiche Wirksamkeit besitzen können.

Die Zahl der methämoglobinbildenden Stoffe ist nach den bisherigen Erfahrungen eine sehr bedeutende. Eine Aufzählung all der einzelnen Angaben, wie sie vielfach auf Grund gelegentlicher Beobachtungen gemacht worden sind, möchte ich unterlassen, umsomehr, als eine absolute Vollständigkeit kaum zu erreichen wäre. Nur die allerwichtigsten von diesen Substanzen, namentlich aber jene, welche ein Urtheil über die Mitwirkung von Oxydation oder Reduction bei der Methämoglobinbildung gestatten, seien hier angeführt.

Darnach kann man 3 Gruppen von methämoglobinbildenden Stoffen unterscheiden:

Oxydirende Substanzen: Ozon, Jod (in Jodkaliumlösung), Natriumhypochlorit, Chlorate, Nitrite, Nitrate (Nitroglycerin), nitrirte organische Substanzen und Azokörper.

Reducirende Substanzen: Nascirender Wasserstoff, Palladiumwasserstoff, Pyrogallol, Brenzcatechin, Hydrochinon, Alloxantin.

Darnach könnte anscheinend von vornherein die Meinung ausgeschlossen erscheinen, dass die Methämoglobinbildung einem Oxydationsprocesse gleichzusetzen ist. Allein die Thatsache, dass lebhafte

Reductionsvorgänge zur Activirung des Sauerstoffs führen können (Hoppe-Seyler), nimmt einer solchen Schlussfolgerung einen grossen Theil der Beweiskraft. In dieser Richtung ist der Nachweis ausschlaggebender, dass manche weder oxydirende noch reducirende Stoffe Methämoglobinbildung einleiten können, so z. B. die Salze des Anilins, Toluidins, das Acetanilid, Acetphenetidin u. dgl.

Dieser Wirkung indifferenter Stoffe entspricht die bekannte Bildung des Methämoglobins beim Stehen in Zimmerwärme, bei langsamem Eintrocknen, im Vacuum der Quecksilberluftpumpe, beim vorsichtigen Erwärmen.

Die Methämoglobinbildung kann schon darnach kaum als ausschliesslich durch einen chemischen Vorgang im Sinne einer Oxydation oder Reduction bedingt angesehen werden. In der That ist die Zahl äusserer Momente, welche auf ihren Eintritt von Einfluss sind, nicht gering. Nach den bisherigen mehr oder weniger gelegentlich gemachten Beobachtungen sind da von Bedeutung:

1. die Dauer der Einwirkung,
2. die Temperatur,
3. die Concentration der Blutflüssigkeit,
4. die Beschaffenheit der rothen Blutkörperchen — ob gelöst oder nicht,
5. die Art des Blutes je nach der Thierspecies,
6. die Qualität und Quantität des einwirkenden Giftes, und möglicherweise
7. der Zutritt von Sauerstoff.

Bei den zunächst mitzutheilenden Versuchsreihen[1]) kam, wo nicht ausdrücklich anderes bemerkt ist, frisches Leichenblut in Verwendung.

Dass die Dauer der Einwirkung bei der Umwandlung von Oxyhämoglobin in Methämoglobin einen Einfluss hat, und zwar in dem Sinne, dass mit der längeren Dauer der die Umwandlung bedingenden Einflüsse die Menge des gebildeten Methämoglobins zunimmt, ist so selbstverständlich, dass eigene Versuche darüber nicht angestellt wurden. Umgekehrt konnte vielmehr die Schnelligkeit, mit welcher irgend ein Agens diese Umwandlung einleitete, als Maass für seine diesfällige Wirksamkeit benützt werden.

Ein Irrthum in dieser Richtung könnte nur dadurch zu Stande kommen, dass der Versuch über den Eintritt offenbarer Fäulniss hinaus ausgedehnt würde, da in diesem Falle eine Rückbildung von bereits gebil-

1) Von den ausgeführten Versuchsreihen theile ich nur einzelne als Belege für die gezogenen Schlussfolgerungen mit.

detem Methämoglobin zu Hämoglobin nicht ausgeschlossen wäre. In meinen Versuchen kam dieser Uebelstand nicht zur Wahrnehmung.

Was die Temperatur anbelangt, so ist der begünstigende Einfluss einer höheren Temperatur aus zahlreichen, gelegentlich — z. B. beim Umkrystallisiren von Oxyhämoglobin — gesammelten Beobachtungen bekannt. Nur um die Grösse dieses Einflusses näher schätzen zu können, habe ich einige vergleichende Versuche angestellt.

Blut, mit destillirtem Wasser im Verhältniss von 1 : 70 verdünnt, wurde in einer Anzahl von Proben verschiedenen Temperaturen ausgesetzt. Methämoglobinbildung wurde vorgefunden:

an	der	bei	48° C.	gehaltenen	Probe	nach	17 Stunden
»	»	»	38° C.	»	»	»	2 Tagen
»	»	»	25° C.	»	»	»	4 »
»	»	»	20° C.	»	»	»	9 »

bei 0° war selbst nach 14 Tagen kein Methämoglobin nachweisbar.

Einfluss der Verdünnung der Hämoglobinlösung. Die einschlägigen Versuche wurden mit durch Aether in Lösung gebrachtem, völlig lackfarbenem und mehrfach filtrirtem Blute angestellt.

Diese Lösung wurde für die einzelnen Proben in gewünschtem Maasse verdünnt, alle Proben mit einem Ueberschusse von Aether geschüttelt und unter gleiche Temperaturverhältnisse gebracht. Die gewählten Verdünnungen des Blutes waren ein Theil Blut auf 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 und 100 Theile Wasser. Die Temperatur betrug 38° C.

Bei wiederholtem Versuche ging das Resultat dahin, dass die Verdünnung keinen Einfluss auf den zeitlichen Eintritt der Methämoglobinbildung ausübt. War nämlich einmal in einer Probe der Streifen im Roth nachweisbar, so fehlte er auch in den übrigen nicht.

Das Ergebniss war insofern nicht vorauszusehen, als durch Hoppe-Seyler bekannt ist, dass unter 0° getrocknetes Oxyhämoglobin stundenlanges Erhitzen auf 100° verträgt, es somit wahrscheinlich erschien, dass bei sehr geringem Wassergehalt die Umwandlung, wenn auch nicht aufgehoben, doch verzögert werde. Da diese Vermuthung sich innerhalb der untersuchten Concentrationen als unzutreffend erwies, so verliert die sonst naheliegende Annahme, dass die hohe Concentration, in welcher das Oxyhämoglobin das Stroma durchtränkt (beim Schwein 26,1 Proc., beim Rind 28,05 Proc.)[1]), ein Hinderniss der Methämoglobinbildung im Thierkörper ist, an Wahrscheinlichkeit.

Einfluss der Blutkörperchenlösung.

Unverdünntes Blut, sowie solches verdünnt mit destillirtem Wasser im Verhältnisse 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3, 1 : 4, 1 : 5, 1 : 6, 1 : 7, 1 : 8, 1 : 9,

1) Bunge, Zeitschr. f. Biologie. XII. Bd. S. 191.

1υ, 1 : 15, 1 : 25, 1 : 40, 1 : 60 wurde zu gleichen Mengen in Eprou-
:en eingefüllt und sämmtliche Proben im Brutofen bei 32° C. gehalten.
:h 4 Stunden constatirte ich bereits einen, wenn auch geringen Grad
. Methämoglobinbildung in den Verdünnungen 1 : 25, 1 : 40 und 1 : 60,
ırend alle übrigen Proben nur Oxyhämoglobin enthielten.

Nun wurden sämmtliche Proben, auch jene, die bereits Methämo-
bin erkennen liessen, in ein Wasserbad von 53° C. gebracht und nach
Minuten neuerdings spectroskopisch untersucht. Jetzt zeigten mit
ısnahme des unverdünnten Blutes alle Proben neben Oxy-
ıoglobin einen deutlichen Methämoglobinstreifen im Roth.

Wenn hier durch die Verdünnung die Methämoglobinbildung be-
ıleunigt wurde, so ist dies wohl nur auf das Inlösunggehen des
ıtfarbstoffs an den zerfallenden Blutkörperchen zu beziehen. Daher
t auch die begünstigende Wirkung erst unterhalb einer bestimmten
enze, die beiläufig bei 1 : 20 liegt, auf. Man muss sich denken, dass
:r bereits die Hauptmasse der rothen Blutkörperchen den Farbstoff an
: Zwischenflüssigkeit abgegeben hat. Darnach bietet das Serum der
:thämoglobinbildung günstigere Bedingungen, als sie in den rothen
ıtkörperchen selbst gegeben sind. Es wäre dabei daran zu denken,
ss das Serum reichlichere Salze enthält, als die rothen Blutkörper-
ɜn, dass speciell Kochsalz, vielleicht auch das Globulin [1]) an dem
rschiedenen Verhalten des in den rothen Blutkörperchen und des
ßserhalb derselben befindlichen Farbstoffes Schuld trägt.

In Betreff der Qualität und der Quantität, in der die met-
.moglobinbildenden Substanzen ihre Wirkung entfalten,
be ich sehr zahlreiche Einzelversuche angestellt.

In einer orientirenden Versuchsreihe, wo von genauer Gehaltsbe-
ımung der angewendeten Stoffe abgesehen wurde, erwiesen sich als
thämoglobinbildend, und zwar als sehr rasch, fast sofort wirksam über-
ıgansaures Kali, Ferricyankalium, Ferrocyankalium, Kaliumnitrit, salz-
.res Hydroxylamin. Etwas langsamer, aber immerhin rasch trat Met-
ıoglobinbildung auf Zusatz von altem Terpentinöl, Phenylhydrazin,
llussäure, noch später, z. B. erst in einer halben Stunde, auf Zufügung
ı chlorsaurem Kali ein.

Noch später (erst nach 24 Stunden) wurde Methämoglobin gefunden
Proben mit Pikrinsäure, α-Naphthol, Chrysophansäure, Phloroglucin,
triumbisulfit, Acetanilid, Pyrogallol, Kaliumantimoniat, Chlorcalcium.

Bei weiterem 24stündigem Stehen in Brutwärme (37—38°) erwiesen
ı noch Rohrzucker und Glycerin als methämoglobinbildend, während
›ben mit Aether, Phosphor (in Stücken), β-Naphthol, Resorcin, ameisen-
ırem Natron, arsensaurem Kali, salzsaurem Phenylhydrazin auch jetzt
wenig als die Controlproben einen Streifen im Roth aufwiesen.

In manchen Proben, so den mit Pikrinsäure, Nitroprussidkalium,

1) Falk, Pflüger's Archiv. XLV. Bd. S. 311.

Anilin und Kaliumhypochlorit versetzten, war später oder früher Hämatin (durch die Reduction mit Schwefelammonium) nachweisbar. Ob in anderen Proben bei längerem Verweilen, namentlich in höherer Temperatur, nicht auch Hämatin aufgetreten wäre, wurde nicht untersucht, da die Proben nach dem Nachweis des Methämoglobins beseitigt wurden.

Ueber die Intensität der Wirkung einiger von diesen Stoffen unter sonst gleichen Verhältnissen giebt nachstehende Zusammenstellung Aufschluss. Das Blut war im Verhältniss von 1 : 70 mit destillirtem Wasser verdünnt. Zu je 6 ccm wurden 5 Tropfen der 1 proc. Lösung der betreffenden Reagentien zugesetzt.

	Methämoglobin nach 10 Minuten	Methämoglobin nach 16 Stunden
Kaliumnitrit	vorhanden	reichlich vorhanden.
Salzsaures Hydroxylamin	vorhanden	vorhanden.
Pyrogallol	fehlt	vorhanden, doch in geringerer Menge als bei den vorigen Proben.
Natriumbisulfit	fehlt	fehlt.
Controlprobe	fehlt	fehlt.

In einer genau gleichen Versuchsreihe, bei welcher nur statt destillirten Wassers physiologische Kochsalzlösung als Verdünnungsmittel gedient hatte, wurde genau das gleiche Resultat erhalten, doch war die Methämoglobinbildung in der Kaliumnitritprobe merklich geringer geblieben.

Die gelegentlich gemachte Beobachtung, dass in concentrirter Kochsalzlösung die Methämoglobinbildung besonders deutlich ausgefallen war, gab Veranlassung, dass in einer Anzahl von Versuchsreihen speciell der Einfluss von Salzlösungen untersucht wurde.

Einwirkung von Salzen bei Zimmertemperatur (circa 20° C.).

1. Versuchsreihe. Es kamen folgende Salze in Verwendung: Chlorammonium, Kaliumacetat, Chlornatrium, Chlorbaryum, Bromkalium, Chlorkalium, Natriumcarbonat, Natriumnitrat, Magnesiumnitrat, Ammonphosphat (neutrales), Natriumsulfat, Ammonsulfat, Calciumchlorid, arsenigsaures Kali, saures schwefligsaures Natron, Natriumnitratkrystalle, Magnesiumsulfat, Natriumchlorat, sämmtlich in 20 proc. Lösung; ferner chlorsaures Kali, chromsaures Kali, Kaliumsulfat, Natriumjodat, antimonsaures Kali, Kaliumhyperchlorat, sämmtlich in kalt gesättigter Lösung.

Zu je 2 ccm Blut, welches im Verhältniss 1 : 4 mit destillirtem Wasser verdünnt war, wurden je 10 Tropfen der genannten Salzlösungen hinzugefügt und sämmtliche Proben, sowie eine Controlprobe (1 Theil Blut zu 4 Theilen Wasser) zunächst bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Nach 3 Stunden wurde ein sehr starker Methämoglobinstreifen im Roth neben Oxyhämoglobin constatirt in den Proben mit chlorsaurem Kali, chromsaurem Kali und chlorsaurem Natron; ein ziemlich starker Methämoglobinstreifen in den Proben mit antimonsaurem Kali und arsenigsaurem Kali; ein schwacher Methämoglobinstreifen in der Probe mit

Magnesiumsulfat. Die Prüfung mit Schwefelammon ergab, dass der Streifen im Roth in der That von Methämoglobin herrührte. Nur in den Proben mit kohlensaurem Natron, jodsaurem Natron und Chlorcalcium war Hämatin entstanden.

2. Versuchsreihe. Dieselbe Versuchsanordnung. An Salzen kamen in Verwendung Bromnatrium, Jodkalium, Jodnatrium, weinsaures Kali-Natron, Rhodankalium, neutrales weinsaures Ammon, citronsaures Natron, Borax, sämmtlich in 20 proc. Lösung, dann saures oxalsaures Ammon, Alaun und chromsaures Natron in gesättigter Lösung.

Von diesen Proben zeigten jene mit Alaun und saurem Oxalat sofort einen ausgesprochenen Streifen, der sich als von Hämatin herrührend herausstellte. Die übrigen Proben zeigten nach 24 stündigem Stehen keine Veränderung.

Einwirkung von höheren Temperaturen.

3. Versuchsreihe. Die Proben der vorstehend als erste bezeichneten Versuchsreihe wurden nachträglich in ein auf 50° gebrachtes Wasserbad gesetzt.

Nach einer halben Stunde fand man einen sehr starken Methämoglobinstreifen in den Proben mit Chlorammonium, Chlornatrium, Magnesiumnitrat, Ammonsulfat, arsenigsaurem Kali, Natriumnitrat und Magnesiumsulfat; einen starken Methämoglobinstreifen in den Proben mit Chlorkalium, Natriumnitrat und Kaliumsulfat; einen ziemlich starken Streifen in den Proben mit Chlorbaryum, Bromkalium und antimonsaurem Kali; einen mässig starken Methämoglobinstreifen in den Proben mit Natriumsulfat und Kaliumhyperchlorat; endlich einen schwachen Methämoglobinstreifen in den Proben mit Kaliumacetat, Ammonphosphat, saurem schwefligsaurem Natron und auch in der Controlprobe, zu welcher kein Salz hinzugefügt worden war.

4. Versuchsreihe. Die Proben der oben angeführten 2. Versuchsreihe wurden nachträglich für eine halbe Stunde in ein Wasserbad von 52° gebracht. Nach dieser Zeit fand man nur Oxyhämoglobin in den Proben mit Natriumcitrat, Borax, Natriumchromat; eine Spur von Methämoglobin neben Oxyhämoglobin in den Proben mit Bromnatrium, Jodkalium, Kaliumnatriumtartrat, sowie in der Controlprobe; einen sehr starken Methämoglobinstreifen in den Proben mit Jodnatrium, Rhodankalium und Ammoniumtartrat.

5. Versuchsreihe. Die hier verwendeten Salzlösungen waren 20 procentig. Bestimmte Mengen Blut wurden mit der doppelten Menge der betreffenden Salzlösungen versetzt und sämmtliche Proben nebst einer aus Blut mit der doppelten Menge destillirten Wassers bestehenden Controlprobe in ein Wasserbad von 52° gebracht.

Von Salzen kamen Ammonphosphat, Natriumcarbonat, Magnesiumcitrat, Bromkalium, Chlorkalium, Natriumnitrat, Kochsalz, Chlorammonium, Chlorbaryum, Kaliumacetat, Natriumsulfat, Ammonsulfat und Magnesiumsulfat zur Verwendung.

Nach einer halben Stunde war es in den Proben mit Kochsalz, Ammonsulfat und Magnesiumsulfat zu starker, in den Proben mit Bromkalium, Natriumnitrat, Natriumcarbonat und Chlorkalium zu schwacher Methämo-

globinbildung gekommen. Alle anderen Proben, einschliesslich der Controlprobe, enthielten nur Oxyhämoglobin.

6. Versuchsreihe. Hier wurde noch eine grosse Zahl von Salzen in hohen Concentrationen in dieser Richtung verglichen.

Zur Verwendung gelangten dabei Lösungen von Kaliumsulfat (gesättigt), Natriumnitrat (49,2 g auf 100 ccm Wasser), Chlorammonium (23,43 g auf 100 ccm Wasser), Natriumsulfat (10,09 g auf 100 ccm Wasser), Kaliumacetat (39 Proc.), Bromkalium (30 g auf 100 ccm Wasser), Ammonphosphat (30 g auf 100 ccm Wasser), Magnesiumsulfat (gesättigt), Kochsalz (32 Proc.), Chlorbaryum (24,905 Proc.), Chlorkalium (24,8 Proc.), Ammonsulfat (54 Proc.), Natriumcarbonat (30 g auf 100 ccm Wasser), neutrales Kaliumphosphat (73,65 g auf 100 ccm. Wasser), Magnesiumnitrat (30 g auf 100 ccm Wasser).

Die Mischung wurde in der Weise vorgenommen, dass zu je 1 ccm Blut je 10 ccm der genannten Salzlösungen hinzugefügt und sämmtliche Proben nebst einer aus 1 ccm Blut und 10 ccm destillirten Wassers bestehenden Controlprobe bei 50° im Wasserbade gehalten wurden.

Die spectroskopische Untersuchung ergab nach einer halben Stunde neben Oxyhämoglobin auch Methämoglobin, und zwar stark in den Proben mit Magnesiumsulfat und Kochsalz, mittelstark in der Probe mit Ammonsulfat, schwach in der Probe mit Chlorkalium. In allen übrigen Proben, einschliesslich der Controlprobe, fand sich nach dieser Zeit blos Oxyhämoglobin vor.

7. Versuchsreihe. Blut wurde im Verhältniss von 1 : 5 mit 5-, 10- und 20 proc. Kochsalz- und Ammonsulfatlösung vermischt und die Proben in den Brutofen bei 38° gebracht. Nach 8 Stunden zeigte der Blutfarbstoff noch keine Veränderung. Nach 24 Stunden war bereits starke Methämoglobinbildung in den mit 20 proc. Salzlösungen versetzten Blutproben nachzuweisen, während in den Proben mit 10 proc. Salzlösungen erst nach 5, in jenen mit 5 proc. Salzlösungen erst nach 7 Tagen Methämoglobin wahrgenommen wurde.

Nach diesen Ergebnissen lassen sich die Bedingungen, von denen in wässerigen Oxyhämoglobinlösungen die Bildung des Methämoglobins abhängig ist, in nachstehender Weise zusammenfassen:

1. Wärmezufuhr. Die Umwandlung erfolgt um so rascher, je mehr Wärme hinzutritt. Sie geht stets der Abspaltung des Hämatins voran. Diese Wirkung der Wärmezufuhr macht sich, nur langsamer, auch bei gewöhnlicher Temperatur geltend. Ob es eine „kritische" Temperatur giebt, unterhalb welcher gelöstes Oxyhämoglobin nicht mehr „spontan" in Methämoglobin übergeht, habe ich nicht untersucht. Nach Hoppe-Seyler lässt sich krystallinisches Oxyhämoglobin nur unter 0° unzersetzt trocknen. Auch in Lösung hält es sich bei dieser Temperatur lange unverändert. Da die Bildung von Methämoglobin auch in reiner Oxyhämoglobinlösung, und zwar sehr verschiedener Concentration, „spontan" erfolgt, so kann der Anstoss zu dieser Um-

wandlung nur in der Temperatur der Lösung, d. h. der molecularen Bewegung ihrer kleinsten Theilchen gesucht werden. Diese Umwandlung ist sonach eine Function der Wärme, ähnlich wie andere analoge „spontan“ oder unter dem Einfluss der Wärme eintretende Umsetzungen, z. B. Umwandlung des cyansauren Ammons in Harnstoff, der Carbylamine in die isomeren Nitrite, des Methylanilins in Toluidin (Hofmann's Synthese aromatischer Amine) u. a., bei welchen die neu entstandene Substanz im Ganzen eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen zersetzende Einflüsse aufweist als die ursprüngliche. An dieser Auffassung wird nichts geändert, wenn man bei dieser Umwandlung an eine Polymerisirung (durch Zusammentreten zweier oder mehrerer Oxyhämoglobinmolecule) oder eine Spaltung (durch Zerfall eines Oxyhämoglobinmoleculs in mehrere Methämoglobinmolecule) denkt, Möglichkeiten, die zwar einer einfachen intramolecularen Umlagerung gegenüber minder wahrscheinlich, aber derzeit nicht ausgeschlossen erscheinen.

Gegen diese Auffassung der Wärme als wesentlichste Bedingung der in Rede stehenden Umwandlung kann nicht die Thatsache ins Treffen geführt werden, dass es, wie ich noch zu erwähnen haben werde, kaum gelingt, durch Wärmezufuhr eine Oxyhämoglobinlösung glatt in Methämoglobinlösung (d. h. bis zum Verschwinden der Oxyhämoglobinstreifen) überzuführen. Denn das Hinderniss liegt hier in der secundär auftretenden Spaltung des Methämoglobins, so dass früher Hämatin auftaucht, ehe das Oxyhämoglobin gänzlich verändert ist. Dass bei niederen Temperaturen solche moleculare Umwandlungen, die durch Wärmezufuhr bedingt sind, unvollständig bleiben, unter Mitwirken anderweitiger Bedingungen, namentlich Anwesenheit von chemischen Stoffen aber gänzlich zu Ende geführt werden können, dafür giebt es mancherlei Beispiele.

Neben der Temperatur, deren Einfluss nirgends auszuschliessen ist, kommt weiter in Betracht

2. die Concentration der Hämoglobinlösung. Dieselbe ist anscheinend ohne Belang.

3. Das Freiwerden des Hämoglobins aus den rothen Blutkörperchen ist hingegen der Methämoglobinabsonderung günstig. Damit im Serum enthaltene chemische Stoffe ihren Einfluss auf intacte Blutkörperchen geltend machen können, müssen sie zu dem Hämoglobin hinzutreten können. Wir verstehen daher, dass manche sonst sehr wirksame, aber wenig diffusible Stoffe, z. B. Ferricyankalium, das Hämoglobin der intacten Blutkörperchen nicht angreifen[1]), während andere

1) v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chemie. VIII. Bd. S. 188.

minder active, aber sehr leicht diffusible Stoffe, z. B. das chlorsaure Kalium, es thun. Die ersteren vermögen eben nicht durch die Wand der rothen Blutkörperchen in genügender Menge einzudringen.[1])

4. Die Anwesenheit einer Anzahl von Stoffen vermag die Methämoglobinbildung in höherem oder geringerem Maasse zu begünstigen. Es sind aber in dieser Art nicht blos oxydirende und reducirende Substanzen wirksam, sondern auch zahlreiche Stoffe, die sonst weder Sauerstoffaufnahme noch Sauerstoffentziehung vermitteln, z. B. neutrale Salze. Den Einfluss von sonst indifferenten Stoffen hat im Gegensatze zu früher gehegten Vorstellungen zuerst A. Falck[2]) sichergestellt. Er fand, dass die Chloratwirkung auf das Blut durch Kochsalzzusatz, und zwar schon von 1,5 Proc. aufwärts, begünstigt werde, dass ähnlich auch Glykose und Serumglobulin wirken.[3]) In Blutproben mit 10 Proc. Kochsalz hat Falck direct auch in Abwesenheit von Chlorat Methämoglobin auftreten sehen. Im Hinblick darauf muss es zweifelhaft erscheinen, ob die Methämoglobinbildung durch chlorsaures Kalium oder Natron auf dessen oxydative Eigenschaften zu beziehen sind. Bei der grossen Beständigkeit dieser neutralen Salze, und zwar auch im lebenden Thier[4]), verdient die Möglichkeit, dass es im Blute nur in demselben Sinne wie etwa Kochsalz seine Wirkung entfalte, wenngleich intensiver, besondere Hervorhebung. Wenngleich die chemisch activen Stoffe, als Ozon, Permanganat, Pyrogallol, im Ganzen wirksamer sind, so lässt sich zwischen ihrer Wirkung und jener der neutralen Salze, des Acetanilids u. s. w., durchaus keine scharfe Grenze ziehen. Die Wirkung der sonst indifferenten Stoffe, wie Kochsalz, Ammonsulfat u. a., kann mit der eigenthümlichen Wirkung zahlreicher Stoffe bei Concentrationen und Spaltungen in Vergleich gebracht werden, welche, ohne selbst an dem chemischen

1) Diese Erklärung scheint mir für diesen Fall, als die einfachere, vor der Annahme Hoppe-Seyler's, dass der in den Blutkörperchen enthaltene Farbstoff (Arterin) von dem darstellbaren Oxyhämoglobin chemisch verschieden sei und deshalb nicht auf Ferricyankalium reagirt, den Vorzug zu verdienen (vgl. Zeitschr. f. physiol. Chemie. XIII. Bd. S. 178).

2) Pflüger's Archiv f. Physiologie. XLV. Bd. S. 310.

3) Wenn Falck bei Kaninchen nach Injection von wasserentziehenden Lösungen, als Kochsalz- und Zuckerlösung, die Chloratwirkung rascher auftreten sah, so ist dies nicht nothwendig als eine Folge des Wasserverlustes im Allgemeinen anzusehen, sondern bis auf Weiteres als die natürliche Folge der combinirten Wirkung des Chlorats und der injicirten Lösungen. Denn es fehlt der Gegenversuch, bei welchem eine Wasserentziehung ohne Hinzubringen von Stoffen, welche selbst Methämoglobinbildner sind, erzielt worden wäre.

4) Vgl. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXIII. Bd. S. 381.

Vorgange nachweisbar betheiligt zu sein, doch im Stande sind, dieselben einzuleiten oder in hohem Maasse zu beeinflussen, so z. B. mit der Rolle des Aluminiumchlorids, des Zinkchlorids, des Natriumacetats und anderer bei mannigfachen Synthesen der Mineralsäuren, des Phosgens, des Zinkchlorids bei der Polymerisirung von Aldehyden, mit der Wirkung mancher Salze auf fermentative Vorgänge. Man muss es dabei offen lassen, ob es sich bei dieser Wirkung nur um eine Beschleunigung der von der Temperatur abhängenden Umwandlung handelt oder ob der chemische Vorgang ganz unabhängig von der Temperatur erfolgt. Bei den Stoffen, welche, wie Permanganat oder Pyrogallol, intensiv methämoglobinbildend wirken, liegt die Vermuthung nahe, dass die durch diese veränderlichen Substanzen in der Lösung eingeleiteten Störungen des chemischen Gleichgewichts den Anstoss zur Umwandlung des labilen Oxyhämoglobins in das beständige Methämoglobin geben.

III. Die Rolle des Sauerstoffs bei der Bildung des Methämoglobins.

Dass die Methämoglobinbildung durch oxydirende Agentien nicht als Beweis für eine specielle Wirkung freien oder activirten Sauerstoffs angesehen werden kann, geht aus der analogen Wirksamkeit indifferenter Substanzen hervor. Seine Rolle bei dem Vorgange beschränkt sich auf eine vorbereitende Aufgabe, die Ueberführung von Hämoglobin zu Oxyhämoglobin.

Dies entspricht dem Sachverhalt und genügt zur Aufklärung der beobachteten Thatsachen. Der Umstand aber, dass seit langem und noch bis in die jüngste Zeit[1]) der oxydative Vorgang mit Vorliebe in den Vordergrund gestellt wurde, machte noch einige Versuche in dieser Richtung wünschenswerth.

Es erschien nämlich noch wünschenswerth festzustellen, ob Zufuhr von Sauerstoff die Wirkung der Wärme zu unterstützen vermag, ferner ob eine directe Oxydation des Hämoglobins zu Methämoglobin ohne vorgängige Oxyhämoglobinbildung möglich ist. Wenn die Versuche diese Fragen bejaht hätten, so wären der Ansicht von der Mitwirkung des Sauerstoffs neue Stützen erwachsen.

In Betreff des Einflusses des Sauerstoffs habe ich einige Versuche ursprünglich zu dem Zwecke angestellt, um eine totale Umwandlung von Oxyhämoglobin in Methämoglobin ohne Mitwirkung von chemischen Agentien zu erreichen. Wie bereits oben erwähnt,

1) Vgl. Araki (Zeitschr. f. physiol. Chemie. XIV. Bd. S. 404), welcher direct die Behandlung von Oxyhämoglobinlösung mit oxydirenden Stoffen als methämoglobinbildend hervorhebt.

minder active, aber sehr leicht diffusible Stoffe, z. B. das chlorsaure Kalium, es thun. Die ersteren vermögen eben nicht durch die Wand der rothen Blutkörperchen in genügender Menge einzudringen.[1])

4. Die Anwesenheit einer Anzahl von Stoffen vermag die Methämoglobinbildung in höherem oder geringerem Maasse zu begünstigen. Es sind aber in dieser Art nicht blos oxydirende und reducirende Substanzen wirksam, sondern auch zahlreiche Stoffe, die sonst weder Sauerstoffaufnahme noch Sauerstoffentziehung vermitteln, z. B. neutrale Salze. Den Einfluss von sonst indifferenten Stoffen hat im Gegensatze zu früher gehegten Vorstellungen zuerst A. Falck[2]) sichergestellt. Er fand, dass die Chloratwirkung auf das Blut durch Kochsalzzusatz, und zwar schon von 1,5 Proc. aufwärts, begünstigt werde, dass ähnlich auch Glykose und Serumglobulin wirken.[3]) In Blutproben mit 10 Proc. Kochsalz hat Falck direct auch in Abwesenheit von Chlorat Methämoglobin auftreten sehen. Im Hinblick darauf muss es zweifelhaft erscheinen, ob die Methämoglobinbildung durch chlorsaures Kalium oder Natron auf dessen oxydative Eigenschaften zu beziehen sind. Bei der grossen Beständigkeit dieser neutralen Salze, und zwar auch im lebenden Thier[4]), verdient die Möglichkeit, dass es im Blute nur in demselben Sinne wie etwa Kochsalz seine Wirkung entfalte, wenngleich intensiver, besondere Hervorhebung. Wenngleich die chemisch activen Stoffe, als Ozon, Permanganat, Pyrogallol, im Ganzen wirksamer sind, so lässt sich zwischen ihrer Wirkung und jener der neutralen Salze, des Acetanilids u. s. w., durchaus keine scharfe Grenze ziehen. Die Wirkung der sonst indifferenten Stoffe, wie Kochsalz, Ammonsulfat u. a., kann mit der eigenthümlichen Wirkung zahlreicher Stoffe bei Concentrationen und Spaltungen in Vergleich gebracht werden, welche, ohne selbst an dem chemischen

1) Diese Erklärung scheint mir für diesen Fall, als die einfachere, vor der Annahme Hoppe-Seyler's, dass der in den Blutkörperchen enthaltene Farbstoff (Arterin) von dem darstellbaren Oxyhämoglobin chemisch verschieden sei und deshalb nicht auf Ferricyankalium reagirt, den Vorzug zu verdienen (vgl. Zeitschr. f. physiol. Chemie. XIII. Bd. S. 178).

2) Pflüger's Archiv f. Physiologie. XLV. Bd. S. 310.

3) Wenn Falck bei Kaninchen nach Injection von wasserentziehenden Lösungen, als Kochsalz- und Zuckerlösung, die Chloratwirkung rascher auftreten sah, so ist dies nicht nothwendig als eine Folge des Wasserverlustes im Allgemeinen anzusehen, sondern bis auf Weiteres als die natürliche Folge der combinirten Wirkung des Chlorats und der injicirten Lösungen. Denn es fehlt der Gegenversuch, bei welchem eine Wasserentziehung ohne Hinzubringen von Stoffen, welche selbst Methämoglobinbildner sind, erzielt worden wäre.

4) Vgl. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXIII. Bd. S. 381.

kein Streifen im Roth auf. Es war weder Methämoglobin noch Hämatin entstanden.

Versuch 2. (Controlversuch mit Hämoglobin und Kochsalz.)

In das kürzere Ende des beschriebenen Glasgefässes kam ein grosser Kochsalzkrystall. Nach Evacuiren und Zuschmelzen wurde die Blutlösung durch Stürzen des Gefässes mit dem Krystall in Berührung gebracht. Derselbe löste sich. Es trat aber auch bei 1 stündigem Stehen bei 55° keine Aenderung in dem vorhandenen Spectrum des reducirten Hämoglobins auf. Eine Controlprobe im offenen Glase zeigte bei gleicher Behandlung in einer halben Stunde deutlich Methämoglobin.

Ein ganz gleiches Resultat zeigte ein gleicher Versuch, bei dem nur die Probe zuerst 24 Stunden bei Zimmertemperatur, dann 6 Stunden bei 35°, endlich eine halbe Stunde bei 55° gehalten worden war. Auch hier blieb die Methämoglobinbildung aus.

Versuch 3 und 4. Nachdem ein Vorversuch (3) gezeigt hatte, dass chlorsaures Kali im Vacuum reducirtes Hämoglobin in Methämoglobin überführen kann, wurde nachstehender Versuch 4 ausgeführt.

In dem Ende des Rohres bei *b* wurde mit Glaswolle ein erbsengrosser Krystall von chlorsaurem Kali befestigt. Nach Beschickung des Rohres mit Blutlösung, völliger Evacuirung und Zuschmelzen bei *c* wurde das Rohr umgedreht und in verticaler Stellung befestigt. Die sofort unternommene Untersuchung ergab die völlige Abwesenheit von Oxyhämoglobin. Nach 17 stündigem Stehen zeigten die unteren Schichten den Methämoglobinstreifen, die oberen waren unverändert. Zwischen ihnen lag eine niedrige Zone, die blos das Spectrum des Oxyhämoglobins aufwies.

Zusatz von Schwefelammonium nach Eröffnung des Rohres stellte allenthalben das Spectrum des reducirten Hämoglobins wieder her. Der Streifen des reducirten Hämatins trat nicht auf.

Der Versuch lehrt in Uebereinstimmung mit einem ähnlichen, von Saarbach[1]) angestellten, dass das Oxyhämoglobin eine Zwischenstufe bei der Ueberführung von Hämoglobin zu Methämoglobin bildet.

Versuch 5 und 6. In dem einen dieser mit Gallussäure angestellten Versuche, die ganz nach Art von Versuch 2 ausgeführt wurden, blieb nach dem Zusammenbringen der Gallussäure mit dem Blute jede Veränderung aus. Man sah selbst nach 3 Tagen nur das Spectrum des reducirten Hämoglobins.

In dem anderen Versuche trat nach 6 Stunden Oxyhämoglobin auf, nach 17 Stunden war daneben auch Methämoglobin nachweisbar. Nach dem Eröffnen zeigte die Schwefelammoniumprobe kein Hämatin an.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass auch für reducirende Stoffe, wie die Gallussäure, das Oxyhämoglobin eine Vorstufe des Methämoglobins darstellt. Kommt es nicht zur Bildung von Oxyhämoglobin, so bleibt auch das Methämoglobin aus.

Alle diese Versuche zeigen neuerdings, dass es sich bei der Einwirkung der verschiedensten Stoffe, welche Methämoglobin erzeugen,

---

1) Pflüger's Archiv f. Physiologie. XXVIII. Bd. S. 387.

gelingt es nicht, durch erhöhte Temperatur Oxyhämoglobin soweit umzuwandeln, dass die beiden Streifen zwischen D und E verschwinden. Ehe dies geschah, trat bereits Hämatin auf, und der Versuch musste abgebrochen werden. Ich glaubte, durch Sauerstoffdurchleiten zum Ziele zu kommen. Allein in Vergleichsversuchen, die unter sonst ganz gleichen Bedingungen angestellt waren, nur dass durch die eine Probe ein langsamer Sauerstoffstrom geleitet wurde, erfüllte sich diese Erwartung nicht. Die Umwandlung erfolgte in der Sauerstoffprobe um nichts rascher als in den anderen.

Um festzustellen, ob das Oxyhämoglobin als eine nothwendige Zwischenstufe der Methämoglobinbildung anzusehen ist, benutzte ich die in Figur 2 dargestellte, leicht aus Glas durch geeignetes Anschmelzen herzustellende Vorrichtung.

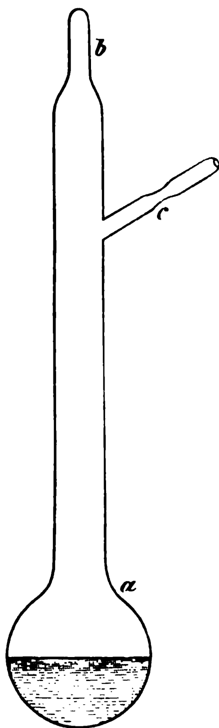


Fig. 2.

Das betreffende Rohr wird so hergestellt, dass zuerst das Seitenrohr *c* angeblasen, dann das Hauptrohr bei *b* ausgezogen und mit einer methämoglobinbildenden Substanz in groben Krystallen, oder falls es eine Flüssigkeit war, mit einer die letztere enthaltenden Perle, festgehalten durch einen genügend festen Glaswollpfropf, beschickt wird. Dann erst wird nach sorgfältigstem Reinigen der übrigen Röhre bei *a* zugeschmolzen und die Kugel angeblasen, welche zur Aufnahme der Blutfarbstofflösung dient.

Beim Versuch wird zunächst an einer Wasserstrahlpumpe unter Erwärmen bei 40° Luft und Sauerstoff ausgepumpt, bis die Lösung keine Spur des Oxyhämoglobinspectrums zeigt, und luftleer bei *c* zugeschmolzen. Dann wird das Rohr vorsichtig gestürzt und in einem Halter vor dem Spectralapparate eingespannt. Mit diesem kann nun, wenn das Rohr beweglich ist, leicht zu jeder Zeit die Veränderung des Spectrums in den verschiedenen Schichten beobachtet werden. Da die Lösung der Krystalle Zeit braucht und die Diffusion der daraus entstehenden concentrirten Lösung nur langsam vor sich geht, kann eine etwa vorübergehend auftretende Oxyhämoglobinbildung nicht leicht übersehen werden.

Versuch 1. (Controlversuch mit Hämoglobin allein.)

Die Blutlösung wird in der Wärme völlig ausgepumpt und das Rohr nach dem Zuschmelzen durch 2½ Tage bei 55° im Wasserbad gehalten. Trotz des anhaltenden Erwärmens zeigte das Blut keine Veränderung. In dem Spectrum des reducirten Hämoglobins, welches es von Anfang an dargeboten hatte, trat

bildung im lebenden Thiere schon nach Application kleiner Mengen erwartet werden. Ein Hund von 3200 g Körpergewicht erhielt in den Magen 2 g Ferricyankalium in wässeriger Lösung. Das Thier wurde 24 Stunden lang beobachtet, zeigte während dieser Zeit keine Krankheitserscheinungen; das Blut enthielt während der ganzen Zeit nur Oxyhämoglobin. Die nach 4 Stunden vorgenommene Untersuchung des Harns ergab auf Zusatz von Eisenchlorid blauen Niederschlag.

Versuch mit Ferrocyannatrium. Im Hundeblut wird von Ferrocyannatrium Methämoglobin rascher erzeugt als im Menschenblut. Von zwei Proben von unverdünntem Menschen- und Hundeblut, welche, mit Ferrocyannatrium versetzt, bei 37° im Wasserbade gehalten wurden, nahm man in dem Hundeblute nach 5 Stunden einen deutlichen Methämoglobinstreifen im Roth wahr, während das mit Ferrocyannatrium versetzte Menschenblut sowie die entsprechenden Controlproben noch keine Spur von Methämoglobin zeigten.

Thierversuch. Ein Hund von 3170 g Körpergewicht bekam um 11 Uhr Vormittags 10 g Ferrocyannatrium, gelöst in 50 ccm Wasser, in den Magen.

Die Zahl der rothen Blutkörperchen betrug

vor dem Versuch 5024000,
um 12½ Uhr Nachmittags 5184000,
um 3¾ Uhr Nachmittags . . . . . 4544000.

Die am Versuchstage 3 mal, am 2. und 3. Tage je 1 mal vorgenommene spectroskopische Untersuchung des Blutes liess stets nur Oxyhämoglobin erkennen. Im Harn konnte bereits am 2. Tage kein Ferrocyannatrium mehr nachgewiesen werden.

Obgleich dem Ferrocyannatrium die Wirkung auf Blut mit intacten Blutkörperchen nicht ganz fehlt, so ist sie doch zu wenig intensiv, um am lebenden Thiere deutlichen Methämoglobingehalt des Blutes zu ergeben.

Wenn aber auf der anderen Seite z. B. von Lewin und Araki den Blutkörperchen lösenden Stoffen die Fähigkeit der Methämoglobinbildung im Thierkörper besonders zugesprochen wird, so verdient hervorgehoben zu werden, dass es nach Lösung der Blutkörperchen nur innerhalb gewisser Grenzen zu einem merklichen Gehalt des Blutes an Methämoglobin kommen kann, nämlich, wenn der Zerfall der rothen Blutkörperchen sowohl als die Umwandlung des Blutfarbstoffes sehr rasch erfolgt. Nur in diesem Falle kann nämlich die Ausscheidung des Blutfarbstoffes aus dem Blute in die Gewebe eventuell auch in den Harn nicht rasch genug erfolgen, und es kann zu einem für den spectroskopischen Nachweis genügend hohen Methämoglobingehalte des Blutes kommen.

Viel günstiger für den Methämoglobinnachweis im lebenden Thier sind jene Vergiftungen, wo das Methämoglobin sich in den anscheinend intacten Blutkörperchen findet, wo also die Umwandlung des

im Wesentlichen um eine Umwandlung von Oxyhämoglobin in das isomere Methämoglobin handelt, und dass eine weitere Annahme über die oben gemachte hinaus, speciell die einer Mitwirkung von oxydativen Vorgängen anderer Art als die Ueberführung von Hämoglobin in Oxyhämoglobin, entbehrlich ist.

IV. Ueber die Bedingungen der Methämoglobinbildung im Thierkörper.

Bringt man eine frische, mit Luft geschüttelte Blutprobe dauernd in eine Temperatur von 37—40°, so sieht man darin nach etwa 48 Stunden Methämoglobin auftreten. Wenn eine solche Umwandlung im Thierkörper unter normalen Verhältnissen nicht zur Wahrnehmung kommt, so dürfte dies der steten Erneuerung des Blutes durch Neubildung von Blutkörperchen und der immer wieder von Neuem erfolgenden Reduction des Oxyhämoglobins in den Geweben zuzuschreiben sein. Dazu kommt aber, dass selbst, wenn normaler Weise immerfort etwas Methämoglobin entstünde, dieses nicht zur Beobachtung gelangen könnte, da nachweisbar gelöstes Methämoglobin im Körper sehr rasch verschwindet, Methämoglobin aber, das in den rothen Blutkörperchen entsteht, entweder dem gleichen Schicksal verfällt oder aber zu gewöhnlichem Hämoglobin restituirt wird. Ich komme auf diese Verhältnisse weiter unten zurück.

Soll die Methämoglobinbildung im lebenden Organismus erfolgen, so muss demselben ein Gift zugeführt worden sein, welches auch ausserhalb des Körpers diese Wirkung äussert, und zwar auf Blut, dessen Blutkörperchen intact sind, und ferner mit ausreichender Intensität, so dass die Behelfe, mittelst welcher sich der Organismus etwa entstehenden Methämoglobins entledigt, nicht ausreichen.

Methämoglobinbildende Stoffe, welche auf den Farbstoff intacter Blutkörperchen nicht einwirken, mögen sie Oxyhämoglobinlösung sonst auch noch so rasch verändern, sind im Thierkörper ohne Wirkung.

Wie bereits bemerkt, ist hier der Umstand, ob ein Stoff durch die Stromawand des rothen Blutkörperchens zu dem darin aufgespeicherten Farbstoff gelangen kann, entscheidend.

Stoffe von geringer Diffusibilität, welche gar nicht oder nur sehr langsam in die Blutkörperchen eindringen können, werden daher keine deutliche Wirkung haben, ausgenommen jenen Fall, wenn sie vermöge anderweitiger Eigenschaften eine Zerstörung des Stromas und damit ein Freiwerden des Farbstoffes veranlassen.

Versuch mit Ferricyankalium. Bei der bekannten ausserordentlichen Wirksamkeit des Ferricyankaliums könnte Methämoglobin-

bildung im lebenden Thiere schon nach Application kleiner Mengen erwartet werden. Ein Hund von 3200 g Körpergewicht erhielt in den Magen 2 g Ferricyankalium in wässeriger Lösung. Das Thier wurde 24 Stunden lang beobachtet, zeigte während dieser Zeit keine Krankheitserscheinungen; das Blut enthielt während der ganzen Zeit nur Oxyhämoglobin. Die nach 4 Stunden vorgenommene Untersuchung des Harns ergab auf Zusatz von Eisenchlorid blauen Niederschlag.

Versuch mit Ferrocyannatrium. Im Hundeblut wird von Ferrocyannatrium Methämoglobin rascher erzeugt als im Menschenblut. Von zwei Proben von unverdünntem Menschen- und Hundeblut, welche, mit Ferrocyannatrium versetzt, bei 37° im Wasserbade gehalten wurden, nahm man in dem Hundeblute nach 5 Stunden einen deutlichen Methämoglobinstreifen im Roth wahr, während das mit Ferrocyannatrium versetzte Menschenblut sowie die entsprechenden Controlproben noch keine Spur von Methämoglobin zeigten.

Thierversuch. Ein Hund von 3170 g Körpergewicht bekam um 11 Uhr Vormittags 10 g Ferrocyannatrium, gelöst in 50 ccm Wasser, in den Magen.

Die Zahl der rothen Blutkörperchen betrug

vor dem Versuch	5024000,
um 12½ Uhr Nachmittags	5184000,
um 3¾ Uhr Nachmittags	4544000.

Die am Versuchstage 3 mal, am 2. und 3. Tage je 1 mal vorgenommene spectroskopische Untersuchung des Blutes liess stets nur Oxyhämoglobin erkennen. Im Harn konnte bereits am 2. Tage kein Ferrocyannatrium mehr nachgewiesen werden.

Obgleich dem Ferrocyannatrium die Wirkung auf Blut mit intacten Blutkörperchen nicht ganz fehlt, so ist sie doch zu wenig intensiv, um am lebenden Thiere deutlichen Methämoglobingehalt des Blutes zu ergeben.

Wenn aber auf der anderen Seite z. B. von Lewin und Araki den Blutkörperchen lösenden Stoffen die Fähigkeit der Methämoglobinbildung im Thierkörper besonders zugesprochen wird, so verdient hervorgehoben zu werden, dass es nach Lösung der Blutkörperchen nur innerhalb gewisser Grenzen zu einem merklichen Gehalt des Blutes an Methämoglobin kommen kann, nämlich, wenn der Zerfall der rothen Blutkörperchen sowohl als die Umwandlung des Blutfarbstoffes sehr rasch erfolgt. Nur in diesem Falle kann nämlich die Ausscheidung des Blutfarbstoffes aus dem Blute in die Gewebe eventuell auch in den Harn nicht rasch genug erfolgen, und es kann zu einem für den spectroskopischen Nachweis genügend hohen Methämoglobingehalte des Blutes kommen.

Viel günstiger für den Methämoglobinnachweis im lebenden Thier sind jene Vergiftungen, wo das Methämoglobin sich in den anscheinend intacten Blutkörperchen findet, wo also die Umwandlung des

Farbstoffes in den Blutkörperchen entweder überhaupt von keinem Zerfall der rothen Blutkörperchen begleitet ist oder demselben zeitlich vorangeht. Es sind dies auch diejenigen Fälle, wo die Methämoglobinbildung zu auffälligen Symptomen, z. B. Cyanose und Dyspnoe, eventuell durch beinahe gänzliche Umwandlung des Hämoglobins zum Tode führt.

Die toxikologisch interessanten Fälle von Methämoglobinbildung gehören fast ausschliesslich hierher. Denn in jenen Vergiftungsfällen, wo rapider Blutzerfall erfolgt, tritt entweder überhaupt kein Methämoglobin auf, oder sein Vorkommen erscheint dem übrigen stürmischen Vergiftungsbilde gegenüber als nebensächlich. Damit aber die Methämoglobinbildung in den rothen Blutkörperchen erfolgt, ist das Eindringen des Giftes in dieselben nothwendig, daher in dieser Art zumeist leicht diffusible oder flüchtige Stoffe wirken.

Für einige solche Gifte habe ich speciell das Verhalten der rothen Blutkörperchen durch Zählung controlirt. Es hat sich dabei, was mit den eben gemachten Betrachtungen im Einklang steht, keine sichere Abnahme ihrer Zahl, selbst bei weit gediehener Methämoglobinbildung nachweisen lassen.

Es steht dies im besten Einklang mit den Erfahrungen v. Limbeck's[1]) über die Wirkung der chlorsauren Salze, wonach selbst bei letaler Vergiftung eine Abnahme der Zahl der Blutkörperchen nicht nachweisbar war. Auch Herczel[2]) bemerkt, dass das durch Acetaniliddarreichung methämoglobinhaltig gewordene Kaninchenblut keine wesentliche Abnahme (innerhalb der bedeutenden Schwankungen, welche die Thiere in dieser Beziehung normalerweise darbieten) der rothen Blutkörperchen erkennen liess. Doch widerspricht dieser Angabe einigermaassen die Beobachtung, dass der Hämoglobingehalt (mit dem Hämometer bestimmt) um etwa 10—18 Proc. sinkt, sowie dass bei wiederholter Darreichung gelöster Blutfarbstoff im Serum auftritt.

Versuche mit Nitrobenzol.

Die directe Einwirkung des Nitrobenzols auf Hunde- und Menschenblut in der Eprouvette zeigt eine bemerkenswerthe Verschiedenheit in dem Verhalten beider Blutarten.

Zu Proben des unverdünnten oder im Verhältnisse von 1 : 4 verdünnten Blutes wurde eine äusserst kleine Menge reinen Nitrobenzols hinzugefügt und geschüttelt. Nun wurden die Gläschen in den Brutofen

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVI. Bd. S. 56.

2) Centralbl. f. med. Wissensch. 1887. S. 547.

bei 38° gestellt. Bis zum nächsten Tage hatte sich binnen eines Zeitraumes von 18 Stunden in den Proben mit unverdünntem und verdünntem Hundeblute ein starker Streifen im Roth entwickelt, welcher nach dem Verhalten des Spectrums gegenüber Schwefelammonium als Methämoglobinstreifen gedeutet werden musste. Dagegen war es im Menschenblute zu keinerlei Veränderungen des Blutfarbstoffes gekommen.

Ein zweites Mal wurden eben solche Proben mit unverdünntem und verdünntem Menschen- und Hundeblute nach Zusatz einer Spur Nitrobenzol in ein Wasserbad von 38° gebracht. Nach 1½ Stunden bereits zeigte sich in den beiden Proben mit Hundeblut ein stark entwickelter Methämoglobinstreifen im Roth, während in den Proben mit Menschenblut erst nach 5 Stunden, und zwar blos eine Spur dieses Streifens wahrgenommen wurde.

Nicht unerwähnt darf es bleiben, dass nur bei früheren, nur an Menschenblut, welches vom Nitrobenzol augenscheinlich nicht so leicht angegriffen wird wie Hundeblut, angestellten Untersuchungen der Nachweis von Methämoglobin nach Einwirkung von Nitrobenzol niemals gelungen war. Stets fand ich nach relativ kurzem Verweilen der mit einem Ueberschusse von Nitrobenzol versetzten Blutproben in der Wärme nur Hämatin, ohne dass ich vorher das Methämoglobinspectrum wahrgenommen hätte.

Bei Zimmertemperatur habe ich niemals eine Veränderung des Blutfarbstoffes durch Nitrobenzol beobachtet.

Thierversuch.

Ein Hund von 7 Kilo Körpergewicht bekam um 10½ Uhr Vormittags 5 ccm reinen Nitrobenzols in den Magen. — Zahl der rothen Blutkörperchen vor dem Versuche 6968000.

12 Uhr Mittags: Deutlicher Methämoglobinstreifen neben Oxyhämoglobin. Die Zählung der rothen Blutkörperchen ergiebt 6512000.

1 Uhr Nachmittags: Der Methämoglobinstreifen sehr stark ausgesprochen. — Zahl der rothen Blutkörperchen 6240000.

3¼ Uhr Nachmittags: Der Methämoglobinstreifen zeigt dieselbe Intensität wie bei der letzten Untersuchung. Pupillenreaction prompt. Allgemeine Muskelunruhe, zeitweise Krämpfe. Erbrechen. Intensive blaugraue Verfärbung der freiliegenden Halsmusculatur. Geringe bläuliche Verfärbung der Conjunctiva bulbi. Zahl der rothen Blutkörperchen 6568000.

5 Uhr Nachmittags: Methämoglobinstreifen unverändert. Das Blut sehr dunkel, schwärzlich, lässt einen intensiven Geruch nach Nitrobenzol erkennen. Narkose. Zahl der rothen Blutkörperchen 6824000.

6 Uhr Nachmittags: Befund in jeder Beziehung derselbe. Zahl der rothen Blutkörperchen 6817000.

Am nächsten Tage um 10 Uhr Vormittags: Das Thier in tiefem Sopor. Blut schwärzlich, dick. Methämoglobinstreifen sehr intensiv, neben Oxyhämoglobin. Kein Hämatin. Zahl der rothen Butkörperchen 6480000.

4 Uhr Nachmittags: Sopor. Das Thier zeigt Zuckungen, starke Muskelbewegungen am ganzen Körper. Athmung tief, langsam. Zahl

der rothen Blutkörperchen 9280000. Spectroskopischer Blutbefund unverändert.

Am 3. Tage zwischen 9 und 10 Uhr Vormittags ging das Thier im Sopor zu Grunde. — Die spectroskopische Untersuchung des Leichenblutes ergab neben Oxyhämoglobin einen sehr starken Methämoglobinstreifen, aber kein Hämatin.

Die Angaben der früheren Untersucher über die Beschaffenheit des Nitrobenzolblutes stimmen unter einander nicht überein. Starkow[1]) sah im Blute mit Nitrobenzol vergifteter Thiere einen dem sauren Hämatin entsprechenden Absorptionsstreifen, Filehne[2]) bei Kaninchenblut keine Aenderung, bei Hundeblut einen Streifen im Roth, den er jedoch mit keinem der bekannten für identisch hält. Lewin[3]) fand bei einem mit 2 g Nitrobenzol subcutan vergifteten, 2½ Kilo schweren und nach 23 Stunden verendeten Hunde das Blut hämatinhaltig. Ob schon während des Lebens Hämatin oder Methämoglobin vorhanden war, hat Lewin nicht untersucht. Wahrscheinlich handelte es sich hier um eine weitergehende Zersetzung des Blutfarbstoffes als in meinem Versuche, wo die Application per os und die Grösse des Thieres eine geringere Wirkung bedingt haben mochten. Lewin hat Hämatin auch gelegentlich im Blute mit Nitrobenzol vergifteter Kaninchen gesehen.

Bezüglich der Vergiftungsfälle beim Menschen erwähnt v. Hofmann[4]) die bräunliche bis dunkelbraune Farbe des Blutes. Ob das letztere ausser in einem Falle von Ewald[5]), welcher bei der spectroskopischen Untersuchung blos Oxyhämoglobin fand, überhaupt jemals in Fällen von Nitrobenzolvergiftung beim Menschen spectroskopisch untersucht worden ist, ist mir nicht bekannt.

Versuch mit Nitroglycerin.

Ein 3280 g schwerer Hund erhielt um 10½ Uhr Vormittags 2 ccm käuflichen Nitroglycerins in den Magen. Zahl der rothen Blutkörperchen vor dem Versuche 5184000.

11½ Uhr Vormittags: Deutlicher Methämoglobinstreifen; Zahl der rothen Blutkörperchen 5200000.

12½ Uhr Nachmittags: Starker Methämoglobinstreifen; Zahl der rothen Blutkörperchen 4872000.

4¾ Uhr Nachmittags: Starker Methämoglobinstreifen; Zahl der rothen Blutkörperchen 5264000.

---

1) Virchow's Archiv. 52. Bd. S. 464.
2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. IX. Bd. S. 329.
3) Dessen Lehrbuch der Toxikologie. S. 227.
4) Lehrbuch d. gerichtl. Medicin. 5. Aufl. S. 708.
5) Berliner klin. Wochenschr. 1875. Nr. 1.

Am 2. Tage 11 Uhr Vormittags: Starker Methämoglobinstreifen; Zahl der rothen Blutkörperchen 4832000.

Am 3. Tage 11 Uhr Vormittags: Nur Oxyhämoglobin; Zahl der rothen Blutkörperchen 5176000.

Versuch mit Antifebrin.

Kalt gesättigte Lösungen von Antifebrin (unter 1 Proc.) bilden bei Körperwärme in unverdünntem Menschen- und Hundeblut Methämoglobin, kein Hämatin.

Thierversuch.

Ein Hund von 7 Kilo Körpergewicht erhielt um 11 Uhr Vormittags 10 g Antifebrin, vertheilt in 100 ccm Wasser, in den Magen. — Die Zahl der rothen Blutkörperchen betrug vor dem Versuche 6417000.

12 Uhr Mittags: Deutlicher Methämoglobinstreifen im Roth neben Oxyhämoglobin. — Zahl der rothen Blutkörperchen 5840000.

1 Uhr Nachmittags: Spectroskopischer Befund derselbe. — Zahl der rothen Blutkörperchen 5884000.

3½ Uhr Nachmittags: Spectroskopischer Befund derselbe. — Zahl der rothen Blutkörperchen 5000000.

4½ Uhr Nachmittags: Das Thier in Narkose. Die Cornea reagirt bei Berührung fast gar nicht. Der Methämoglobinstreifen sehr stark, hat während der letzten Stunde an Intensität bedeutend zugenommen. — Zahl der rothen Blutkörperchen 5256000.

5½ Uhr Nachmittags: Die Cornea reagirt bei Berührung gar nicht. Athmung oberflächlich. Muskelzuckungen. Blut theerartig, von braunschwarzer Farbe. Zahl der rothen Blutkörperchen 6560000.

6¼ Uhr Abends: Zahl der rothen Blutkörperchen 7280000.

Das Thier ging während der Nacht zu Grunde.

Die Section ergab ausser starker Hyperämie der Lungen, namentlich im Bereiche der abhängigen Partien, keine nennenswerthen Veränderungen in den inneren Organen.

Bei der spectroskopischen Untersuchung des Herzblutes fand man einen sehr starken Methämoglobinstreifen neben Oxyhämoglobin.

Ueber weitere Versuche mit Acetanilid von gleichem Resultate berichte ich weiter unten.

Versuche, bei Hunden durch Einfuhr von gallussaurem Natron (10 g bei einem 5 Kilo schweren Hunde) und Sulfonal (4 g bei einem 4,5 Kilo schweren Hunde) Methämoglobinbildung zu bewirken, ergaben ein negatives Resultat. Der Hund, welcher gallussaures Natron erhalten hatte, bot keine krankhaften Erscheinungen dar, der Sulfonalhund ging in schwerer Narkose zu Grunde. Das Blut zeigte zu keiner Zeit den Methämoglobinstreifen.

Dass Sulfonal Methämoglobin erzeugen kann, davon hatte ich mich vorher durch Eprouvettenversuche überzeugt. Auch hier erwies sich das Hundeblut dem Sulfonal gegenüber minder widerstandsfähig als das Menschenblut. Sulfonalhaltiges Hundeblut erwies sich nach 18 stündigem

Verweilen bei 38° als methämoglobinhaltig, während die Parallelprobe mit Menschenblut keine Aenderung zeigte.

Die von v. Limbeck[1]) hervorgehobene grössere Veränderlichkeit des Hundeblutes dem Menschenblute gegenüber tritt nicht blos bei Einwirkung von Giften (Chlorate, Ferrocyannatrium, Sulfonal), sondern auch bei Einwirkung von Wärme zu Tage. Bringt man gleich stark verdünnte Proben von beiden Blutarten unter sonst ganz gleichen Bedingungen in eine Temperatur von 30—40°, so tritt der Methämoglobinstreifen im Hundeblut früher auf.

V. *Ueber das Schicksal des entstandenen Methämoglobins.*

Die klinische Beobachtung lehrt, dass manche methämoglobinbildende Stoffe als Arzneimittel in recht grossen Dosen vertragen werden, wie namentlich die Erfahrungen am Antifebrin zeigen, und dass das Auftreten von durch Methämoglobinbildung bedingter hochgradiger Cyanose (Lépine, Fr. Müller, Loos) ohne Nachtheil vorübergehen kann. In der That ist Methämoglobin an sich ein ungiftiger Körper, und so lange der Organismus anderweitig über ausreichende Mittel für die nöthige Sauerstoffzufuhr verfügt, hat seine Anwesenheit keinerlei ernste Bedeutung. Dass aber übermässige Methämoglobinbildung nahezu zum Verschwinden des verfügbaren Hämoglobins und somit zur Erstickung führen kann, ist von v. Limbeck für die peracute Vergiftung mit chlorsauren Salzen am Hund nachgewiesen. v. Limbeck hebt jedoch selbst hervor, dass für die minder acuten Vergiftungsformen, speciell überdies für den Menschen andere Seiten der Chloratwirkung von Belang sind.

Auch bei meinen Versuchen mit Nitrobenzol, Acetanilid, soweit sie zum Tode führten, konnte das tödtliche Ende nicht der Veränderung des Blutes, sondern den anderweitigen toxischen Wirkungen dieser Stoffe zur Last gelegt werden. Andererseits konnte in einzelnen Versuchen eine sehr bedeutende Methämoglobinbildung sichergestellt werden, und die Versuchsthiere erholten sich rasch und leicht wieder.

Dies legt die Frage nach dem endlichen Schicksal des gebildeten Methämoglobins und der damit beladenen Blutkörperchen nahe.

Zunächst suchte ich mir über das Verschwinden des Methämoglobins aus dem Blute lebender Thiere Aufschluss zu verschaffen.

---

1) Bei Kaninchen scheint sich die Sache anders zu verhalten. Zwar kann nach Stokvis (Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXI. Bd. S. 199) subcutane und intraperitoneale Injection von Methämoglobin von Kaninchen ohne Veränderung des Harns vorübergehen, hingegen treten nach v. Gorkom (ebendas. S. 195) ins Blut injicirte kleine Mengen von Methämoglobin (25 mg auf 1 Kilo Thier) in den Harn über.

Versuch. Einem 4050 g schweren Hunde wurden um 10½ Uhr Vormittags 1,085 g nach der bekannten Hoppe-Seyler'schen Alkoholmethode aus Hundeblut dargestellter Methämoglobinkrystalle, gelöst in 70 ccm Wasser, in die rechte Jugularvene injicirt. Gleich nach der Injection fand sich im Blute, welches durch einen Einschnitt in die Bauchdecken entnommen wurde, eine schwache Andeutung des Methämoglobinstreifensim Roth neben Oxyhämoglobin. Bereits um 4 Uhr Nachmittags konnte im Blute des Versuchsthieres keine Spur von Methämoglobin mehr wahrgenommen werden. Das Thier wurde 2 Tage lang beobachtet und zeigte während dieser ganzen Zeit keinerlei Krankheitserscheinungen. Die wiederholt vorgenommene Untersuchung des Harns auf Methämoglobin, Eiweiss und Gallenfarbstoff ergab stets ein negatives Resultat.

Es war somit der eingebrachte Farbstoff rasch spurlos verschwunden. Das Methämoglobin bietet sonach ein ähnliches Verhalten dar wie das Oxyhämoglobin. Welche Mengen Methämoglobin einem Thiere im Verhältnisse zu seinem Körpergewichte injicirt werden müssen, damit dasselbe mit dem Harn ausgeschieden werde, darüber liegen meines Wissens keine Untersuchungen vor. Nach den Angaben Ponfick's[1]) über die Injection von Oxyhämoglobin liegt die Grenze der Hämoglobinausscheidung durch die Nieren zwischen 1,20 und 1,25 p. m. Falls diese Grenze annähernd auch für das Methämoglobin Geltung hat, so wäre das Fehlen desselben im Harne meines Versuchsthieres auf die Weise zu erklären, dass die Menge des injicirten Blutfarbstoffes in meinem Versuche eine viel zu geringe war.

Die Bildung von gelöstem Methämoglobin braucht daher, selbst wenn sie in bedeutendem Umfange statthat, keinerlei Störungen des Befindens, ja nicht einmal irgendwelche Symptome zu veranlassen. Was geschieht aber mit jenem Methämoglobin, welches in den rothen Blutkörperchen selbst gebildet wird? hat ein solcher fremdartiger Inhalt nicht das Absterben der rothen Blutkörperchen zur Folge oder ist in den rothen Blutkörperchen eine Rückverwandlung des Methämoglobins zunächst durch Reduction zu Hämoglobin, dann zu Oxyhämoglobin möglich?

Um hierüber Gewissheit zu erlangen, habe ich bei mit Acetanilid vergifteten Hunden während und nach der Vergiftung die rothen Blutkörperchen gezählt. Acetanilid wurde unter den zu Gebote stehenden Substanzen deshalb gewählt, weil es bereits bei leichterer Vergiftung, wo anderweitige bedrohliche Symptome fehlen, ausgesprochene starke Methämoglobinbildung hervorruft. Die einschlägigen Versuche zeigten im Zusammenhalt mit dem schon früher Mitgetheilten, dass bei Thieren, welche die Vergiftung überstehen, weder während der

1) Virchow's Archiv. LXII. Bd. S. 273.

Zeit, wo das Blut Methämoglobin enthält, noch auch nachher eine ausserhalb der sonst zu beobachtenden Schwankungen gelegene Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen zur Beobachtung kommt.

Versuch. Ein 6850 g schwerer Hund erhielt um $^{3}/_{4}$9 Uhr Früh 4 g Acetanilid, vertheilt in 30 ccm Wasser, in den Magen. — Die Zahl der rothen Blutkörperchen betrug vor dem Versuche 4608000;

$9^{1}/_{4}$ Uhr Vormittags: Bereits starker Methämoglobinstreifen, Zahl der rothen Blutkörperchen 4400000;

$11^{1}/_{2}$ Uhr Vormittags: Starker Methämoglobinstreifen, Zahl der rothen Blutkörperchen 4178000;

5 Uhr Nachmittags: Methämoglobinstreifen vollständig verschwunden, Zahl der rothen Blutkörperchen 4816000.

Versuch. Ein 6820 g schwerer Hund erhielt um 11 Uhr Vormittags 8 g Acetanilid, vertheilt in 50 ccm Wasser, in den Magen. — Zahl der rothen Blutkörperchen vor dem Versuche 5168000;

$11^{1}/_{4}$ Uhr Vormittags: Zahl der rothen Blutkörperchen 5408000;

12 Uhr Mittags: Methämoglobin deutlich vorhanden, Zahl der rothen Blutkörperchen 5248000;

4 Uhr Nachmittags: Sehr starker Methämoglobinstreifen, Zahl der rothen Blutkörperchen 6188000.[1])

Am nächsten Tage 10 Uhr Vormittags: Methämoglobin vollständig verschwunden, Zahl der rothen Blutkörperchen 5008000.

Auch wenn die Intoxication eine so intensive war, dass der Hund zu Grunde ging, war die Zahl der rothen Blutkörperchen bis zum Tode nicht vermindert.

Versuch. Ein Hund von 6,5 Kilo Körpergewicht erhielt um $10^{3}/_{4}$ Uhr Vormittags 10 g Acetanilid, vertheilt in 50 ccm Wasser, in den Magen, worauf der Oesophagus unterbunden wurde, um etwaiges Erbrechen hintanzuhalten.

Zahl der rothen Blutkörperchen vor dem Versuche 4856000,

um	$11^{1}/_{2}$	Uhr Vorm.	4896000,	deutlicher Methämoglobinstreifen,
„	$12^{1}/_{4}$	„ Nachm.	4224000,	„ „
„	$3^{3}/_{4}$	„ „	4768000,	sehr starker Methämoglobinstreifen, einzelne Schatten von rothen Blutkörperchen,
„	$4^{1}/_{2}$	„ „	4860000,	sehr starker Methämoglobinstreifen, einzelne Schatten von rothen Blutkörperchen.

Um 7 Uhr Abends ging das Thier in tiefem Sopor zu Grunde.

1) Die öfter bei den vergifteten Thieren eintretende Vermehrung der Blutkörperchenzahl, die sich bei Erholung wieder verliert, ist durch den Umstand bedingt, dass die schwer kranken oder geradezu betäubten Thiere kein Wasser zu sich nehmen. Die so zu Stande gekommene Eindickung des Blutes weicht sofort, wenn das Thier wieder normale Nahrung aufnimmt.

Auch der oben mitgetheilte Versuch mit Nitroglycerin lässt weder während der Dauer der Vergiftung noch auch in der Erholungsperiode nach dem Verschwinden des Methämoglobins eine Verminderung der Blutkörperchenzahl erkennen.

Man muss aus diesen Versuchen den Schluss ziehen, dass die Methämoglobinbildung weder sofort noch nach Ablauf einiger Stunden ein Absterben der rothen Blutkörperchen zur Folge hat. Da auch nach dem Verschwinden des Methämoglobins aus dem Blute keine Verminderung der rothen Blutkörperchen auftrat, so kann dieses Verschwinden nicht auf einem Zugrundegehen der methämoglobinbeladenen Blutkörperchen beruht haben, sondern nur auf einem Verschwinden des Methämoglobins, sei es dass dieses innerhalb der Blutkörperchen durch Reduction zu Hämoglobin zurückgebildet wird, wie auch Hayem[1]) annahm, sei es dass dieser Theil des Blutfarbstoffes allmählich in das Plasma übertritt und von da ab dem Schicksal gelösten Methämoglobins verfällt.

Eine solche Erholung, wo eine Restitution des Blutfarbstoffs statthaben kann, ist natürlich nur in Vergiftungen leichteren Grades wahrnehmbar. Es bleibt immerhin möglich, dass in solchen Fällen, die tödtlich ablaufen, die Veränderung der rothen Blutkörperchen eine so intensive ist, dass eine Wiederherstellung des normalen Zustandes nicht mehr möglich ist, dass somit in diesen Fällen kranke oder bereits abgestorbene rothe Blutkörperchen im Blute kreisen, dass aber der Tod des Thieres dem Zerfall dieser Blutkörperchen zuvorkommt, so dass die Zählung den Nachweis dieser tiefgreifenden Veränderungen der Blutkörperchen nicht erbringen kann.

Eine solche Auffassung hat viel für sich. Wenn auch kleinere Methämoglobinmengen von den rothen Blutkörperchen ohne Schaden ertragen werden, so lässt sich doch nicht gut annehmen, dass eine sehr weitgehende Veränderung des Blutfarbstoffes für sie gleichgültig bleibt. Sodann zeigen die Erfahrungen am Menschen bei Chloratvergiftung, dass erst nach Verschwinden des Methämoglobins ein ausgiebiger Zerfall von rothen Blutkörperchen erfolgen kann.

Ich bin in der Lage, einen Versuch vorzuführen, der dafür spricht, dass die Blutkörperchen eines stark methämoglobinhaltigen Blutes nachträglich zerfallen, selbst wenn sie durch Transfusion in die Adern eines nicht vergifteten und den Versuch überlebenden Hundes übergeführt werden.

1) Compt. rend. de l'acad. d. sciences. Vol. CII. p. 698.

Versuch. Ein Hund von 4300 g Körpergewicht erhielt um 8½ Uhr Früh beiläufig 9 g Antifebrin, vertheilt in 100 ccm Wasser, in den Magen.

Bereits um 10 Uhr Vormittags ergab die spectroskopische Untersuchung des Blutes einen deutlichen Methämoglobinstreifen im Roth neben Oxyhämoglobin. Bald nach der Injection hatte das Thier schleimige Massen erbrochen. Das Thier zeigte leichte Somnolenz.

12 Uhr Mittags: Der Methämoglobinstreifen im Roth bereits sehr stark ausgesprochen. Sonst der gleiche Befund.

Die Zahl der rothen Blutkörperchen betrug:

vor dem Versuch 5952000,
um 10 Uhr Vormittags 5500000,
um 12 Uhr Mittags ...... 5717000.

Nun wurde die rechte Carotis freigelegt, in dieselbe eine Cantüle eingeführt und das Thier durch Verblutenlassen getödtet. Das aufgefangene Blut, welches eine dunkelbraune Farbe zeigte, wurde durch Schlagen defibrinirt und durch ein Tuch colirt.

Einem kleinen Hunde von 2620 g Körpergewicht wurden nun aus der rechten Carotis 70 ccm Blut entnommen und unmittelbar darnach in die rechte Vena jugularis 140 ccm von dem defibrinirten Methämoglobin enthaltenden Blute injicirt.

Die gleich nach der Injection vorgenommene spectroskopische Untersuchung des aus Bauchdeckenvenen entnommenen Blutes ergab einen intensiven Methämoglobinstreifen im Roth neben Oxyhämoglobin. Das Blut hatte eine dunkelbraune Farbe. Eine neuerliche, 2½ Stunden nach der Injection vorgenommene spectroskopische Blutuntersuchung ergab denselben Befund.

Am nächsten Vormittage hatte das Blut eine hellrothe Farbe und enthielt blos Oxyhämoglobin.

Das Blut wurde wiederholt noch während der nächstfolgenden 2 Tage untersucht und ergab stets den nämlichen Befund.

Der Harn war nach dem Versuche während der ganzen Beobachtungszeit hellgelb, enthielt kein Methämoglobin, kein Eiweiss und keinen Zucker.

Der Hund blieb am Leben.

Bei diesem letzten Versuche betrug die Zahl der rothen Blutkörperchen unmittelbar nach der Injection um 1 Uhr Mittags 7184000,

	= 3½	=	Nachm.	6592000,
am 2. Tage	= 9½	=	Vorm.	3876000,
	= 3½	=	Nachm.	3996000,
am 3. Tage	= 9½	=	Vorm.	4752000,
am 4. Tage	= 10½	=	Vorm.	4496000.

Dieser Versuch zeigt, dass das an injicirte Blutkörperchen, die von einem anderen Thiere stammten, gebundene Methämoglobin nach einiger Zeit aus dem Kreislaufe wieder verschwunden ist. Welches Schicksal dasselbe erfahren hatte, konnte nicht festgestellt werden. Jedenfalls aber war es nicht mit dem Harne ausgeschieden worden. Betreffs des Schicksals der rothen Blutkörperchen sind die Zählungs-

resultate sehr lehrreich. Unmittelbar nach der Transfusion, wo das Thier an Stelle der entleerten 70 ccm eigenen Blutes 140 ccm des methämoglobinhaltigen erhalten hatte, war die Blutkörperchenzahl von 7184000 eine etwas höhere, als sie in der Regel Hunden zukommt; doch liegt sie noch innerhalb der an normalen Thieren zu beobachtenden Grenzen. Auch Vermehrung des Blutvolumens um 70 ccm bei einem Thiere von 2620 g, dessen Gesammtblutmenge auf etwa 180 ccm zu veranschlagen ist, wird bekanntermaassen ohne Schaden ertragen. Beide Momente können nicht als solche angesehen werden, welche eine einseitige Verminderung der rothen Blutkörperchen zur Folge haben würden. Im Gegentheil wäre nach den vorliegenden Erfahrungen von Worm Müller, Ponfick, Forster und Landois viel eher ein Verschwinden des überschüssigen Blutserums unter Erhaltenbleiben der rothen Blutkörperchen, somit eine Steigerung ihrer Zahl zu erwarten gewesen. Wenn in dem vorliegenden Versuch das Gegentheil eintrat und innerhalb 20 Stunden die Blutkörperchenzahl um die Hälfte (von 7184000 auf 3876000) weit unter den Gehalt des normalen Hundeblutes herabging, so kann das nur aus dem Zerfalle eines grossen Theiles der Blutkörperchen abgeleitet werden, und es kann kaum einem Zweifel unterliegen, dass dieser Zerfall nicht auf Kosten des Restes normalen Blutes, sondern auf Kosten des injicirten methämoglobinreichen Blutes zu setzen ist. Dabei kann nicht die Annahme gemacht werden, dass das transfundirte Blut erhebliche Quantitäten von Acetanilid enthalten und daher auf das Blut des normalen Hundes deletär gewirkt habe, denn es fehlten bei dem Normalhunde nach der Transfusion die Symptome einer Acetanilidvergiftung.

Der Annahme, dass die Blutkörperchenabnahme auf Rechnung des Zerfalls der transfundirten Blutkörperchen zu beziehen ist, entspricht auch das gefundene Zahlenverhältniss. Hätte das Thier ursprünglich, dem Körpergewichte nach zu schliessen, etwa 180 ccm Blut besessen, und waren durch den Aderlass davon 70 ccm entfernt und durch 140 ccm Acetanilidblut ersetzt worden, so bestand das Blut nach der Transfusion (250 ccm) aus 110 ccm normalen und 140 ccm Acetanilidblut. Wären die geformten Elemente des transfundirten Blutes insgesammt zerfallen, so würde dies eine Abnahme der Blutkörperchen weit über die Hälfte bedeuten, während eine solche nur zu etwa 46 Proc. zur Beobachtung gelangte. Die Zahl der transfundirten Blutkörperchen reicht somit aus, um den beobachteten Abfall zu decken.

Allerdings ist aus diesem Verhalten nicht zu entnehmen, dass

gerade die Gegenwart des Methämoglobins in den rothen Blutkörperchen den Zerfall derselben bedingt; es muss vielmehr auch die Möglichkeit offen gelassen werden, dass die giftigen Stoffe — in diesem Falle das Acetanilid — neben ihrer Wirkung auf das Hämoglobin auch eine toxische Wirkung auf das Stroma der Blutkörperchen entfalten.

Aeusserer Verhältnisse halber habe ich die eben mitgetheilte Untersuchung abbrechen müssen, ohne ihr namentlich in Betreff der Versuche an Thieren die erwünschte Vollständigkeit und Abrundung geben zu können. Aus diesem Grunde habe ich auch auf Mittheilung von nicht unmittelbar mit den gestellten Fragen in Beziehung stehenden Beobachtungen verzichtet.

Immerhin glaube ich, aus den Versuchen nachstehende Ergebnisse als gesichert hervorheben zu können:

1. Das Spectrum des reinen Methämoglobins weist nur einen wohlcharakterisirten Absorptionsstreifen ($\lambda = 632$) auf. Von da gegen das stärker gebrochene Ende des Spectrums steigt die Verdunkelung stufenförmig, und zwar findet sich eine deutliche Verstärkung der Absorption rechts hinter D (bei $\lambda = 579$) und eine weitere, noch intensivere bei $\lambda = 553$. Die hinter D gelegene Verdunkelung, kaum gegen das Grün zu abgegrenzt, erscheint als sehr undeutlicher Absorptionsstreifen; sie entspricht dem II. Methämoglobinstreifen anderer Untersucher. Die sonst dem Methämoglobin zugeschriebenen Streifen III und IV habe ich bei meinen Präparaten nicht beobachtet.

2. Die Bildung des Methämoglobins aus Oxyhämoglobin ist kein Oxydationsvorgang. Sie kann in Lösungen durch Wärmezufuhr allein zu Stande kommen. Verdünnung der Lösung begünstigt die Umwandlung nur insoweit, als dabei eine Lösung noch intacter Blutkörperchen ins Spiel kommt. Ueberdies wird Methämoglobinbildung eingeleitet durch verschiedene chemische Stoffe, und zwar nicht blos oxydirende und reducirende, sondern auch, was für Methämoglobinbildung im Thierkörper von Wichtigkeit ist, zahlreiche völlig neutrale, weder oxydirende noch reducirende Agentien.

3. Die Umwandlung von Oxyhämoglobin in Methämoglobin wird durch Zufuhr von gasförmigem Sauerstoff nicht beschleunigt. Bei Ueberführung von Hämoglobin in Methämoglobin durch Oxydationsmittel tritt Oxyhämoglobin als Zwischenglied auf. Bei Einwirkung von reducirenden methämoglobinbildenden Substanzen auf sauerstofffreie Hämoglobinlösung bleibt die Methämoglobinbildung entweder aus, oder falls sie eintritt, lässt sich auch da das Auftreten von Oxyhämoglobin als Zwischenglied nachweisen.

4. Die vielfach gehegte Annahme, als ob Blutkörperchen lösende Substanzen vorzugsweise die Symptome der Methämoglobinämie hervorriefen, steht mit den Thatsachen nicht im Einklang. Da frei im Blute gelöstes Methämoglobin sehr rasch aus dem Kreislaufe verschwindet, so ist die Lösung der Blutkörperchen einer Anhäufung von Methämoglobin im Blute ungünstig. Vielmehr kommt, wie die Blutkörperchenzählungen beweisen, die Methämoglobinämie bei jenen Giften am deutlichsten zur Entwicklung, welche ihre Wirkung auf den Blutfarbstoff ausüben, ohne gleichzeitig das Stroma zu verändern.

5. Bei geringeren Graden von Methämoglobingehalt des Blutes ist daher eine Wiederherstellung des normalen Zustandes ohne Verlust an Blutkörperchen, also eine völlige Restitution der vordem methämoglobinbeladenen Blutkörperchen möglich. Bei schwerer Blutveränderung hingegen können die mit Methämoglobin beladenen Blutkörperchen nachträglich zu Grunde gehen.

Prag, im Juli 1891.

XV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

29. Ueber das Aristolochin, einen giftigen Bestandtheil der Aristolochia-Arten.

Von

Dr. Julius Pohl,
Assistent des Instituts.

(Hierzu Tafel II.)

Die Wurzeln vieler Aristolochiaarten gehörten im Alterthum, Mittelalter und selbst noch in unserer Zeit zu den vielbenützten Heilmitteln, denen man specifische Wirkungen gegen bestimmte Erkrankungen zuschrieb.

Aus den zahlreichen Berichten — die einzeln anzuführen, mir allzu eintönig erscheint, — lassen sich zwei, angeblich sich immer wieder als nutzbringend erweisende Verwendungsarten herausheben. Einmal sollen diese Pflanzen Principien enthalten, die auf den weiblichen Genitaltract wirken (Förderung der Menstruation, des Gebäracts, der Lochienbildung) — eine Annahme, die den griechischen und nunmehr systematischen Namen derselben erklärt —, andererseits sollen sie im Stande sein, die Ausscheidung animalischer Giftstoffe aus dem Körper zu begünstigen, resp. diese Gifte unschädlich zu machen. So hat man wenigstens ihre ausgebreitete volksthümliche Verwendung gegen Schlangenbisse gedeutet. Speciell die mit dem Namen Guaco bezeichneten amerikanischen Arten werden vielfach als derartig wirksam angeführt. So erzählen Lindley und Moore[1]) in ihrem unten genannten Werk, dass alle Einheimischen von Peru, Centralamerika und Mexico bei ihren Zügen durch das an Giftschlangen reiche Land die betreffende Pflanze frisch oder getrocknet mit sich führen, um sie im Bedarfsfall sofort in Anwendung zu ziehen. Die Schlangen meiden diese Sträucher, respective den Geruch derselben, so dass sie selbst Menschen, die sie mit sich tragen, nicht angreifen. „Es kann kein Zweifel an der theilweisen Richtigkeit dieser Angaben

1) The treasury of botany from Lindley and Moore. London 1889.

sein, und es ist somit nicht nur aus botanischen sondern auch aus medicinalen Gründen das Guaco näher zu untersuchen." Auch die römischen Schlangenbeschwörer schützten sich angeblich durch Aristolochiawurzeln gegen die Gefahren ihres Gewerbes. Ihre Verwendung als Fischgift beschreibt Plinius. Nicht minder skeptisch als gegen diese Angaben muss man sich gegen jene verhalten, die den Aristolochiaarten Heilwirkungen gegen Gicht, Bluthusten, unreine Wunden, Wechselfieber, Syphilis, Entozoen u. s. w. zuschreiben. Von den zahlreichen bekannten Arten (Leunis[1]) spricht von 200 in den warmen und gemässigten Zonen einheimischen Arten, von denen etwa 25 in medicinischer Verwendung gestanden) sollen hier des Näheren von den europäischen nur jene besprochen werden, die ich bei meiner Untersuchung in Betracht gezogen, nämlich

Aristolochia clematitis, Ar. rotunda und Ar. longa.

Die gemeine Osterluzei[2]) A. clematitis ist ein krautartiges, herzförmige Blätter tragendes, bis 1/2 Meter hohes, über ganz Mitteleuropa verbreitetes Gewächs. Alle Theile der Pflanze — Blätter, Stengel, Wurzel und Samen — haben einen eigenartigen, nicht unangenehmen aromatischen Geruch, sowie einen nachhaltig bitteren Geschmack. Für einen Theil meiner Untersuchung habe ich die reifen Samen von Ar. clematitis benutzt. Dieselben kommen, in meist 6 fachen Reihen angeordnet, in der Zahl von 60—80 in den über wallnussgrossen Fruchtkapseln vor.

Die einzelnen Samen sind fast dreieckig, zusammengedrückt, und vorwiegend aus einem reichen und doch brüchigen, korkartigen Gewebe zusammengesetzt.

Die Wurzel von Aristolochia rotunda[3]), einer südeuropäischen Aristolochiacee, stellt einen kugligen, unregelmässig gehöckerten Knollen dar, der aussen graubraun, am Durchschnitt gelblichweiss gefärbt ist und den erwähnten charakteristischen Aristolochiageruch und -Geschmack besitzt. Gleich dieser Wurzel stammt die von Aristolochia longa — 10—15 cm lange, 2—4 cm dicke, cylindrische Wurzel — aus Südfrankreich (Provence). Die mikroskopische Untersuchung der Wurzeln lehrt, dass zwischen dem dicht mit Stärke gefüllten maschigen Parenchym zerstreut einzelne von amorphem körnigen gelben Farbstoff erfüllte Zellen vorkommen.

1) Synopsis der Pflanzenkunde. 1885.

2) Synonima sind: dünne Osterluzei, Heilblatt, Rebling, Sarazenenkraut, Wolfskraut (in Oberösterreich), Zäunling.

3) Synonima: Echte runde Osterluzeiwurzel, Frauhaltwort, Gebärmutterwurzel.

Von den übrigen, von mir nicht eingehend untersuchten Aristolochiaarten sind als noch vielfach in medicinaler Verwendung stehend zu erwähnen, die amerikanische Ar. serpentaria, virginische Schlangenwurzel (als Radix serpentariae noch in der Pharmacopoea germ. edit. I. officinell angeführt) und Ar. cymbifera, die und deren Verwandte unter dem oben erwähnten Namen Guaco oder Raiz de Mill-homens in den Handel gebracht und erst jüngst in Frankreich äusserlich gegen Prurigo und Psoriasis in Verwendung gezogen worden ist. Scharf von den Genannten zu scheiden ist die vielfach als Aristolochia cava bezeichnete Fumariacee Corydalis cava oder Fumaria bulbosa L., die ein gut krystallisirendes, physiologisch indifferentes Alkaloid, das Corydalin enthält.

Die ersten Thierversuche über Ar. clematitis rühren von Orfila[1]) her. Sie waren an Hunden vorgenommen und ergaben das Resultat, dass die Thiere, nachdem man ihnen durch den Oesophagus grössere Mengen von Aristolochiawurzel oder deren wässrige Extracte gereicht, nach einigen Tagen unter allgemeinen Lähmungserscheinungen zu Grunde gingen. Die Section ergab leichte Entzündungserscheinungen der Magenwand. Die Einzelheiten der Giftwirkung sind so oberflächlich geschildert, so allgemein gehalten, dass ein sicherer Schluss über die Angriffspunkte des Giftes aus diesen Versuchen nicht zu ziehen ist. Gemeiniglich werden die Aristolochiaarten als „scharf narkotisch" bezeichnet.[2])

Aus neuerer Zeit fand ich über, mit unserer Pflanzenfamilie angestellte Versuche nur eine kurze Fussnote Demitsch's[3]). Derselbe schildert die ausgebreitete volksthümliche Verwendung der Aristolochia clematitis in Russland und berichtet nach einer mir im Original nicht zugänglichen Arbeit Cornevin's[4]). Man habe in Frankreich nach Eingeben grosser Mengen an Pferden folgende Vergiftungssymptome gesehen: Eine Art Trunkenheit, unsicheren Gang, allgemeine Trägheit. Der Puls war dabei voll, schnell und hart. Die Pferde wurden schliesslich somnolent, ja comatös, bekamen Krämpfe und Mydriasis. Nach allmählich eingetretener Besserung bestand noch hartnäckige Stuhlverstopfung und starke Diurese für längere Zeit.

Nicht minder unvollständig und unverlässlich als die Schilderungen über die physiologische Wirkung sind die vorliegenden Unter-

1) Toxicologie. II. Bd. S. 471. 1854.

2) Husemann, Toxicologie. S. 415.

3) Kobert's historische Studien. I. Bd. S. 173.

4) „Des plantes vénéneuses et des empoissements qu'elles déterminent". Paris 1887.

suchungen über die chemischen Bestandtheile der Aristolochiaarten. Das wenige, was von Chemikern festgestellt wurde, bezieht sich auf den in unseren Pflanzen vorkommenden Bitterstoff, einen gelben Farbstoff, und Harze.

Ich entnehme der Zusammenstellung bei Gmelin-Kraut[1]) folgende Daten. Das Aristolochienbitter (Clematidin von Walz) wurde von Walz und Winkler mit ammoniakalischem Wasser aus dem Kraut von Aristolochia clematitis extrahirt. Walz[2]) fällt den Auszug mit Bleizucker, zerlegt den mit Weingeist angeriebenen Niederschlag mit verdünnter Schwefelsäure, fällt überflüssige Schwefelsäure mit Barytwasser, entfärbt das Filtrat mit Thierkohle, verdunstet, befreit den Rückstand durch Aether von Harz, reinigt durch Auflösen in Wasser und langsames Verdunsten.

Winkler[3]) fällt den ammoniakalischen Auszug mit Schwefelsäure, wäscht den harzhaltigen und daher in kaltem Wasser unlöslichen Niederschlag damit, löst ihn in Weingeist von 80 Proc., entfärbt mit Thierkohle und entfernt aus dem nach Verdunsten des Filtrats bleibenden Rückstande Harz durch öfteres Auflösen in kaltem Wasser und Verdunsten. Dieses Bitter ist eine amorphe goldgelbe Masse, von neutraler Reaction. Enthält 50,04 Proc. Kohlenstoff, 4,9 Proc. Wasserstoff, 45,06 Proc. Sauerstoff.

Wird durch Vitriolöl olivengrün gefärbt und scheidet mit Wasser dann gelbweisse in Weingeist lösliche Flocken ab. Löst sich in Wasser in allen Verhältnissen (nach Winkler), nach Walz in 200 Theilen kalten, 50 Theilen kochenden Wassers, weit leichter bei Gegenwart von Salzen. Löst sich nicht in kalter Salzsäure und erweicht in heisser, löst sich in wässrigen Alkalien mit brauner Farbe. Die wässrige Lösung fällt aus Bleizucker und Bleiessig sogleich gelbliche Flocken. Aristolochienbitter löst sich leicht in Weingeist, nicht in Aether, und wird durch Gerbstoff nicht gefällt.

Chevallier[4]) und Feneulle[5]) stellten aus Aristolochia serpentaria das Serpentarienbitter dar, welches nach Winkler mit Aristolochienbitter identisch ist.

Das Chevallier'sche Bitter fällt Metallsalze nicht (auch Bleizucker nicht), das von Feneulle wird durch Metallsalze und Galläpfeltinctur gefällt.

Frickhinger gewann aus den unterirdischen Stengeln von Ar. clematitis ein Aristolochiagelb und Aristolochiaharz. Erschöpft man die gepulverten Stengel mit Aether und verdunstet die Auszüge, so bleibt ein brauner dicker Rückstand, in welchem sich langsam Krystalle von Aristolochiagelb bilden, durch Waschen mit Aether zu reinigen. Auch wenn man das wässrige zum Syrup verdunstete Extract mit Aether schüttelt und den Aether verdunstet, werden diese Krystalle erhalten. Es sind

---

1) Handbuch der organischen Chemie. VII. Bd. S. 2171.

2) Jahrb. f. pr. Pharm. XXVI. Bd. S. 73.

3) Ebenda. XIX. Bd. S. 71.

4) Ebenda. VI. Bd. S. 565.

5) J. Chim. médic. Vol. II. p. 434.

bernsteingelbe, durchsichtige, 1/2 Linie lange Säulen, welche beim Erhitzen schmelzen und sich zersetzen. Sie sind in Alkalien löslich, mit Säuren fällbar; Bleiessig fällt citronengelben, Silbersalpeter orangefarbenen Niederschlag.

Aus den Mutterlaugen, aus denen das Gelb krystallisirte, wurde durch Lösen in Alkohol das Harz erhalten, welches jedoch nicht frei vom Gelb und vom Bitterstoff gewonnen wurde. Es ist weich, von balsamisch scharfem Geschmack, in Weingeist und Aether löslich, unlöslich in Ammoniak, löslich in Kalilauge und fällbar durch Säuren. Mit Salzsäure färbt es sich smaragdgrün.

I. Darstellung und Eigenschaften des Aristolochins.

Als ich an die Verarbeitung einer grösseren Menge Aristolochiasamen ging, war es mir klar, dass die Extraction mit ammoniakalischem Wasser, wegen der Möglichkeit einer Veränderung der wirksamen Bestandtheile durch anhaltende Alkalieinwirkung, aufzugeben, überhaupt unbekümmert um die vorliegenden Angaben die Untersuchung durchzuführen sei.

Nach einigen Vorversuchen ergab sich folgendes Verfahren als das empfehlenswertheste. Mittelst desselben wurden sowohl die Samen von Aristolochia clematitis, als auch die Wurzeln von Aristolochia longa und rotunda behandelt.

Die grob zermahlenen Samen oder Wurzeln werden vorerst mit heissem Petroläther extrahirt. Chlorophyll, ein Oel, und ein zumeist gallertiger, jedoch auch krystallinisch zu erhaltender stickstofffreier Körper, den ich, da er physiologisch unwirksam, nicht weiter untersucht habe, gehen in denselben über. Sodann wird mit warmem Alkohol (96 Proc.) extrahirt. Das alkoholische Extract enthält den bitteren und färbenden Bestandtheil der Aristolochiaarten. Die gesammten Alkoholextracte werden zur Syrupconsistenz abgedampft, mit Wasser aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure versetzt. Es entsteht ein dichter, gelbbrauner Niederschlag, der sich sehr gut absetzt und daher bequem durch Decantation von der überschüssigen Schwefelsäure befreit werden kann. Sodann wird das Präcipitat aufs Filter gebracht, abgepresst, bei 40° getrocknet, gepulvert und in Soxhlet'sche Extractionsapparate gebracht. Nun extrahirt man neuerdings mit Petroläther: es bedarf wochenlanger Extraction, um jede Spur des oben erwähnten Körpers zu entfernen, doch muss hierauf das grösste Gewicht gelegt werden, da er sonst bei der Darstellung des eigentlichen wirksamen Bestandtheiles sich immer wieder mit demselben ausscheidet. Sodann extrahirt man mit Aether oder Alkohol bis zur Erschöpfung des Rückstandes. Schon während

der Extraction fällt aus dem Aether oder Alkohol ein gelber Niederschlag aus, der sich unter dem Mikroskop als aus Drusen von strahlig angeordneten Krystallnadeln bestehend ergiebt. Die Extracte werden nun eingeengt, die sich in der Kälte abscheidenden Krystalle von der Mutterlauge getrennt. Die Krystalle löst man neuerlich in Aether (am besten, indem man sie in einer Papierhülse in den Soxhlet'schen Apparat bringt), lässt auskrystallisiren, giesst die Mutterlaugen ab und wiederholt diese Procedur so oft, bis man ein einheitliches Präparat erhält, was gewöhnlich nach 4—5fachem Umkrystallisiren der Fall ist. Für diesen Stoff, der, wie ich vorwegnehme, der Träger der physiologischen Wirkung der von mir untersuchten Aristolochiaarten ist, schlage ich den Namen Aristolochin vor.

Der Extraction der Droge mit Alkohol kann man noch eine mit heissem Wasser folgen lassen. Das eingeengte Extract wird mit Säure gefällt, gewaschen u. s. w., kurz, fast genau so wie oben geschildert behandelt, nur ist es hier, wegen der durch Zusatz der Säure mit ausfallenden Kohlehydrate nothwendig, das Präcipitat wiederholt in kohlensaurem Natron zu lösen, wieder mit Säure auszufällen, zu waschen u. s. w. Die Ausbeute aus dem Wasserextract ist nicht unbeträchtlich.

In Zukunft wäre es zur Abkürzung des Verfahrens vielleicht empfehlenswerther, der Extraction mit Petroläther eine solche mit saurem Alkohol oder Aether folgen zu lassen. Lässt man die Krystallisation des Aristolochins aus den Lösungen ganz allmählich vor sich gehen, so erhält man oft grosse, 3—4 mm lange orangefarbene Krystallnadeln oder Drusen; lässt man sie hingegen rasch eintreten, indem man die heiss gesättigten Lösungen abkühlt, so scheidet es sich als hellgelbes mikrokrystallisches Pulver ab.

In kaltem Wasser ist es sehr wenig, in warmem etwas stärker löslich. Hingegen ist es löslich in:

Aether, Chloroform, Aceton, Phenol, Essigsäureanhydrid, Anilin, Eisessig und Alkohol. Aus der alkoholischen Lösung kann es durch Wasser in feinen Nadeln ausgefällt werden. Die Lösungen sind durchwegs, je nach der Concentration, gelb bis braun gefärbt.

Unlöslich ist es ferner in Petroläther, Benzol, Schwefelkohlenstoff. In Alkalien und den Hydraten der alkalischen Erden löst es sich gut, seine Farbe geht hierbei in ein helles Braun über. Die Lösungen in Alkalien lassen auf Säurezusatz (verdünnte Schwefelsäure, Salzsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Kohlensäure) das Aristolochin in zarten gelben Flocken ausfallen, die leicht von den oben genannten Lösungsmitteln aufgenommen werden. Concentrirte Schwefel-

säure löst das trockene Aristolochin mit dunkelgrüner Farbe: auf Wasserzusatz fällt ein braunvioletter Niederschlag aus, der in Alkohol und Aether löslich ist.

Mit Kalihydrat geschmolzen verleiht es der Schmelze eine purpurrothe Färbung. Aus den neutralen wässrigen Lösungen der Alkaliverbindungen ist das Aristolochin fällbar durch neutrales und basisches Bleiacetat, colloides Eisenoxyd, Zinksulfat, Silbernitrat und gesättigte Kochsalzlösung. Die mit den drei letztgenannten Stoffen erhaltenen Niederschläge lösen sich in viel Wasser wieder vollständig. Neutrales Platinchlorid, Kupfersulfat, Alaun fällen nicht. Das Aristolochin reducirt Kupferoxyd weder direct noch nach andauerndem Kochen mit Säuren und Alkalien. Es giebt keine Millon'sche Reaction. In Eisessig gelöst fällt es nicht mit Phosphorwolframsäure. Auf dem Platinblech erhitzt, verbrennt es unter Verbreitung eines eigenthümlichen, entfernt an Myrrhaharz erinnernden Geruchs mit leuchtender Flamme unter Bildung einer sehr schwer verbrennlichen Kohle ohne Rückstand. Die Substanz beginnt sich bei 215° zu bräunen und verkohlt bei 220°. Sie ist stickstoff- und sauerstoffhaltig, frei von Phosphor und Schwefel.

Das Präparat kam von drei verschiedenen Darstellungen zur Analyse, und zwar sowohl aus Samen von Ar. clematitis, wie aus den Wurzeln von Ar. rotunda gewonnenes.

Analysen:

I. 0,2350 g des bei 100° getrockneten Ar. von Ar. rotunda geben
0,0758 H_2O = 3,58 Proc. H
0,5192 CO_2 = 60,25 Proc. C

II. 0,2590 g Aristolochin aus Ar. clematitis geben
0,0813 H_2O = 3,48 Proc. H
0,5693 CO_2 = 59,94 Proc. C

III. 0,2329 g Aristolochin aus Ar. clematitis geben
0,0749 H_2O = 3,57 Proc. H
0,5119 CO_2 = 59,93 Proc. C

IV. 0,2042 g Aristolochin aus Ar. rotunda geben
0,448 CO_2 = 59,82 Proc. C. Die Wasserstoffbestimmung misslang.

Stickstoffbestimmungen, nach Kjeldahl's Methode vorgenommen, geben

V.	mit 0,1351 g	Aristolochin	4,39 Proc. N
VI.	= 0,1560 g	=	4,35 Proc. N
VII.	= 0,1423 g	=	4,23 Proc. N

Aus den vorstehenden Analysen berechnete Formel:


$C_{32}H_{22}N_2O_{13}$.

Berechnet:		Gefunden:							Mittel:
		I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	
C	59,81 Proc.	60,25	59,94	59,93	59,82	—	—	—	59,98
H	3,42 „	3,58	3,48	3,57	—	—	—	—	3,54
N	4,35 „	—	—	—	—	4,39	4,35	4,23	4,32
O	32,42 „	—	—	—	—	—	—	—	32,16
	100,00 Proc.								100,00

Die angeführte Formel stellt natürlich nur einen Ausdruck der Analysen vor. Näheres über den chemischen Bau des Aristolochins hoffe ich später einmal berichten zu können.

Behandelt man Aristolochin nach der Krafft'schen Reductionsmethode [1]) mit Zinkstaub und Eisessig, so erhält man bereits nach kurzdauerndem Erhitzen unter Aufhellung der Lösung ein Product, das wesentlich andere Eigenschaften besitzt als das Aristolochin.

Filtrirt man vom Zinkstaub ab, versetzt die Lösung mit viel Wasser, so fällt es als blassgelber Niederschlag aus. Dasselbe ist im Gegensatz zum Aristolochin gar nicht bitter. Es löst sich in kalten Alkalien nur in Spuren, in warmen besser, fällt aber beim Erkalten wieder in Flocken aus. In Benzol, in dem Aristolochin nicht löslich ist, ist es wie in Alkohol und Aether sehr gut löslich. Die alkoholische Lösung fluorescirt prächtig grün. In concentrirter Schwefelsäure ist es mit heller, gelbgrüner Farbe löslich.

Aus den Elementaranalysen des Products — sie ergaben in 2 Bestimmungen für Kohlenstoff die Zahlen 68,95 und 69,92 Proc., für Wasserstoff 4,36 und 4,57 Proc., Stickstoff 4,66 und 4,67 Proc. — möchte ich vorläufig nur folgern, dass eine weitgehende Reduction des Aristolochins stattgefunden hat. Physiologisch ist der neue Körper indifferent.

Ein gut krystallisirendes Barytsalz des Aristolochins habe ich durch Lösen desselben in Barythydrat in der Wärme gewonnen. Aus den heissgesättigten Lösungen fällt beim Erkalten das Barytsalz in zarten Krystallwolken aus, die durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Wasser, von jeder Spur Barythydrat und Baryumcarbonat befreit werden können. Die schliesslich erhaltenen Krystalle sind von gelbrother Farbe, in Wasser und Alkohol löslich, in Aether unlöslich.

Das Aristolochin dürfte bei dem Umstand, dass seine salzartigen Verbindungen bereits schon durch Kohlensäure zerlegt werden, und dass es durch Reduction seine ohnehin nur schwach sauren Eigenschaften völlig einbüsst, kaum eine Carboxylgruppe enthalten; deswegen habe ich es auch mit dem nicht präjudicirenden Namen Aristolochin, statt des sonst näher liegenden „Aristolochiasäure“ belegt.

1) Chem. Ber. XVI. Bd. S. 1715.

II. Physiologische Wirkung des Aristolochins.

A. Versuch an Fröschen.

Obwohl die oben angeführten Angaben über die angebliche Schädigung von Kaltblütern durch Aristolochiaarten eine Wirkung des Aristolochins auf solche vermuthen lassen könnten, so stellte es sich nach übereinstimmenden Versuchen bald heraus, dass dasselbe für Frösche völlig indifferent ist. Selbst nach tagelanger Beobachtung und relativ grossen Dosen ist an diesen Thieren nichts Abnormes wahrnehmbar. Ich möchte daher die Vermuthung aussprechen, dass die berichteten Wirkungen auf Kaltblüter (Schlangen) nicht auf Aristolochin, sondern auf andere, noch nicht festgestellte Bestandtheile der verschiedenen Aristolochiaarten zu beziehen sind. Vor Allem könnten die aromatisch, kampherähnlich riechenden Bestandtheile flüchtiger Natur, die in vielen Aristolochiaarten vorkommen, herangezogen werden. So erhält man z. B. durch Destillation von Radix serpentariae mit Wasser ein in farblosen Tropfen auf Wasser schwimmendes Destillat, das (widerlich kampherartig riechend) Frösche binnen Kurzem nach einem Hypnosestadium narkotisirt und schliesslich tödtet. Während der Intoxication lässt sich eine allmählich zunehmende Verlangsamung der Herzaction feststellen.

B. Versuche an Kaninchen.

Für Kaninchen ist das Aristolochin ein schweres Gift, dem sie, wenn die Dosis nur genügend gross, binnen wenigen Tagen erliegen.

Die Hauptwirkung besteht in der Entwicklung einer acuten Nephritis, die über das ganze Organ in intensivster Weise verbreitet, bald zur urämischen Intoxication führt. Bei dem Umstand, als die Intensität der Wirkung alle bisher bekannten Nierengifte weit übertrifft, sei es gestattet, den Ablauf unserer Vergiftung eingehender darzustellen.

Das erste Symptom, das mir an mit Aristolochin vergifteten Thieren aufgefallen, ist vermehrte Diurese. Folgender Versuch kann dies wohl am besten illustriren:

Versuch I. 1290 g schweres Kaninchen erhält am

30. Januar	50 ccm Wasser	+ 100 g Hafer.	Gelieferte Harnmenge	
31. =	50 = =	+ 100 g	=	36 ccm
1. Febr.	50 = =	+ 100 g	=	20 ccm
2. =	50 = =	+ 100 g	=	25 ccm
3. =	50 = =	+ 100 g	=	27 ccm

Am 3. Febr. Abends erhält es 0,015 g Aristolochin in Na_2CO_3 gelöst, subcutan in 6 ccm Wasser.

4. Februar 50 ccm Wasser + 100 g Hafer. 82 ccm Harn, die letzte Portion von saurer Reaction enthält bereits etwas Eiweiss.

5. Februar 24 ccm Harn mit sehr viel Eiweiss. Im Sediment körnige Cylinder, Epithelcylinder, Epithelzellhaufen.

In einem zweiten Fall, bei einem 1300 g schweren Kaninchen, stieg nach 0,01 g Aristolochin die Harnmenge von 40 ccm auf 105 ccm, in einem dritten nach 0,03 g Aristolochin von 38 auf 80 ccm in den nächsten 24 Stunden.

Es erscheint am ungezwungensten, diese von mir noch oft beobachtete Steigerung der Harnsecretion auf eine directe Reizung der secernirenden Nierenelemente zu beziehen, einmal weil der weitere Verlauf der Intoxication die starke Betheiligung der Nierenepithelien ausser Frage stellt, andererseits, so kurze Zeit nach der Aufnahme des Aristolochins eine Beeinflussung der Circulationsapparate nicht feststellbar ist.

Während die letzten Portionen des abnorm vermehrten Harns nur schwach eiweisshaltig sind, nimmt in den nächsten Stunden der Eiweiss- (Globulin und Albumin) -gehalt des Harns rasch zu. Die Harnreaction wird schwach alkalisch, neben vereinzelten Blutkörperchen treten zahlreiche Cylinder auf, und zwar theils körnige, nur vereinzelte Epithelien tragende, theils lange, ganz aus Epithelien gebildete Harnkanälchenausgüsse auf. Die Zellkerne sind zumeist noch deutlich nachweisbar. War die Dosis nicht zu gross, z. B. 0,007 g pro Kilo, so kann sich das Thier von diesem ersten Stadium (Anfangsstadium) der Vergiftung noch erholen. Der Eiweissgehalt des Harns nimmt ab, die morphotischen Elemente werden immer spärlicher, und nach 5—6 Tagen enthält der Harn nur mehr Spuren von Eiweiss.

War die Giftmenge hingegen gross genug, so schliesst sich ein zweites Stadium an, das bei allen Versuchsthieren mit dem Tode endigte. Der Harn wird beträchtlich spärlicher, bluthaltig, sehr reich an Cylindern und an isolirten Epithelzellen; oft genug versiegt die Harnsecretion völlig. Manchmal werden jetzt breiige Stuhlentleerungen beobachtet. Das Thier hockt, in sich zusammengekauert, ruhig im Käfig, zeigt Parese der hinteren Extremitäten, dann treten Pendelbewegungen des Kopfes auf, selten Trismus; allmählich lässt nun das Thier den Kopf sinken, schliesslich liegt es mit paretisch abgestreckten Extremitäten auf der Seite, die Athmung wird beschwerlicher, der Herzschlag ausetzend, arhythmisch. Nur einige Male, wo die Verlangsamung der Herzaction sehr ausgesprochen war, fiel mir der abnorm volle harte Herzschlag auf. Unter Verlangsamung der Respiration, Schwund der Cornealreflexe tritt nun bald der Tod ein. Allgemeine Krämpfe habe ich an Kaninchen nie beobachtet.

Das ganze Vergiftungsbild entfaltet sich in 3—5 Tagen; nach intravenöser Injection des Aristolochins verläuft die Intoxication rascher, im Durchschnitt in 2 Tagen. Dosen von 0,02 g pro Kilo erwiesen sich, subcutan gereicht, übereinstimmend als tödtlich. Die volksthümliche Anwendung der Aristolochiaarten liess eine Einwirkung des Giftes auf den graviden uterus möglich erscheinen. In der That abortirte ein mit Aristolochin vergiftetes trächtiges Kaninchen 2 Tage nach Darreichung des Giftes. Da aber der Abortus in die zweite Periode der Aristolochinwirkung fiel, wo nur geringe Mengen sehr stark eiweisshaltiger Harn ausgeschieden wurden, so dürfte der Abortus wohl als Folge der urämischen Intoxication aufzufassen sein.

Kymographionversuche lehrten, dass selbst grosse Mengen Aristolochins direct auf den Blutdruck keinen Einfluss ausüben. Ein Kaninchen, dass ich im Endstadium der Intoxication, bei deutlicher Arrhytmie des Pulses, ans Kymographion brachte, zeigte noch einen Blutdruck von 102 mm Quecksilber; allein in den nächsten 5 Minuten sank er auf 40, dann in 2 Minuten auf 28 und in weiteren 4 Minuten auf 0. Beim Druck von 40 mm zeigte das Thier bereits keine Reflexe mehr, bei 28 sistirte die Athmung.

An frischen Nierenschnitten, die eine Lösung von Aristolochinnatron gelegt worden waren, vermochte ich ebensowenig eine morphologische Veränderung wahrzunehmen, als eine Aenderung ihres Tinctionsvermögens.

Leichenbefund.

Entsprechend den obigen beiden, allerdings ohne scharfe Grenze in einander übergehenden Stadien, ist der Leichenbefund ein gradweise verschiedener. Im Anfangs- wie im Endstadium beschränken sich die nachweisbaren anatomischen Veränderungen blos auf den Harnapparat, bei völliger Abwesenheit jedweden sonstigen abnormen Befundes.

Im ersten Stadium findet sich an dem getödteten Thiere die Harnblase stark ausgedehnt. Die Nieren selbst sind blass. Der Querschnitt derselben zeigt, mit Ausnahme einer leichten Injection der Grenzschicht, kaum etwas Abnormes. Mikroskopisch zeigt das Organ schon weitgediehene Veränderungen. Ich führe für viele gleichartige einen einzigen typischen Fall hier ausführlicher an.

Versuch II. 700 g schweres Kaninchen erhält am 29. Mai Vormittags 0,01 g Aristolochin subcutan.

30. Mai. 33 ccm Harn von normaler Zusammensetzung am Vormittag ausgeschieden. Abends 34 ccm schwach eiweisshaltigen Harns. Erhält nach 0,01 g Aristolochin.

31. Mai. Thier wird Vormittags durch Nackenschlag getödtet.

Section: Blase sehr ausgedehnt, enthält 40 ccm stark eiweisshal-
;en Harn. Die Nieren klein, auffällig blass. Am Nierenquerschnitt
ıd deutlich 3, durch Farbenton verschiedene Schichten unterscheidbar.
e äusserste, die cortex corticis umfassend, gelblich, an ihrem inneren Rand
e leicht gestreift, die mittlere stark röthlich, die innere, vorwiegend
s der Marksubstanz bestehend, blass aber von normaler Farbe. Der
ırige Befund völlig normal. Dünne Organstücke werden in Sublimat-
sung oder in Rabl'scher Flüssigkeit fixirt, dann mit Alkohol gehärtet,
dere direct in Alkohol gebracht; nach der Härtung werden die Stücke
toto mit Cochenillealaun und Hämatoxylin gefärbt, in Paraffin einge-
ttet, geschnitten.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt Folgendes (s. Tafel II.
g. 1, 2): In der Nierenrinde, speciell dem Cortex corticis, ist kaum
ehr ein normales Kanälchen zu finden. Die Veränderungen an den
anälchen sind von zweierlei Art. In einer Anzahl der Tubuli contorti
; die normale Structur völlig geschwunden, der Membrana propria haftet
ır mehr ein schmaler körniger Protoplasmasaum an, der noch gut färb-
re Zellkerne aufweist; das Lumen des Kanälchens ist von einer homo-
nen (hyalinen) vielfach vacuolisirten Masse erfüllt, die insbesondere
Pikrinsäurepräparaten durch ihre intensive gelbe Farbe auffällt. In
deren Kanälchen wiederum findet man das Lumen von feinkörnigen
ylindern erfüllt, die durch Confluenz abgestossener Zellenleiber entstan-
n sind, wie aus innerhalb derselben nachweisbaren Zellkernen und
ıromatinresten erhellt. Die Epithelzellkerne sind theilweise vergrössert,
e gebläht, theilweise in die Länge verzogen, die Mehrzahl noch gut
rbbar; einzelne hingegen nur noch durch das punktförmig zusammen-
ballte Chromatin erkennbar. Dieselben Veränderungen finden sich in
ıverminderten Stärke im Labyrinth. In den Markstrahlen sind
st nur die aufsteigenden Schleifenschenkel unverändert. Auch in der
renzschicht findet man die Kanälchen mit Ausgüssen beider Art
füllt, die Gefässe dilatirt und bluterfüllt. An den Glomerulis ist
ır keine Aenderung wahrnehmbar. In der Papille finden sich in ein-
lnen kleineren Kanälchen Cylinder, die wohl von den oberen Partien
rabgeschwemmt wurden; ihre Zellen sind ebenso wie die der grossen
mmelröhren normal.

Das hervorstechendste Symptom der Aristolochinwirkung ist also
ne ausgebreitete Nekrose der epithelialen Nierenelemente, die am
ärksten in der Rinde entwickelt, gegen den Marktheil hin abnimmt.
ie Glomeruli bleiben intact. Ueber einen Fall, der nach Ueber-
ehen des Anfangsstadiums bei wiederhergestellter normaler Harn-
cretion zur Untersuchung kam, sei folgendes angeführt.

Versuch III. 1500 g schweres Kaninchen.

20. Vormittags 0,01 g Aristolochin subcutan.

21. Geringer Eiweissgehalt des Harns nachweisbar.

22. Starker Eiweissgehalt des Harns. Im Nachmittagharn massen-
ft Epithelzellen mit deutlichem Kern und Kernkörperchen. Viele körnige
d epitheliale Cylinder. Kein Blut.

23. Starker Eiweissgehalt im reichlich ausgeschiedenen Harn.
24. Eiweissgehalt bedeutend schwächer.
25. Eiweissgehalt noch schwächer.
26. Spärliche Cylinder im Sediment.
27. u. 28. Nur mehr Spuren von Eiweiss nachweisbar. Thier durch Nackenschlag getödtet. An dem Nierenschnitt nur starke Injection der Grenzschicht wahrnehmbar.

Bei mikroskopischer Untersuchung des Organs zeigen sich die Tubuli contorti ausserordentlich erweitert, und fast durchgehend des normalen Zellbelags beraubt. Nur an einzelnen Stellen sieht man der Membrana propria einen zarten Protoplasmasaum anliegen, wobei hie und da feine Protoplasmafäden von der einen Seite zur gegenüberliegenden hinüberziehen. Einzelne Kanälchen sind noch mit homogener Inhaltsmasse erfüllt, die meisten sind völlig leer, so dass das Bild bei schwacher Vergrösserung durch die um die Glomeruli gelagerten leeren Kanäle einen ganz abnormen Eindruck macht. Aehnliches wie von den Tubulis contortis gilt von den Henle'schen Schleifen, doch nur von ihren aufsteigenden Theilen. Die absteigenden zeigen normalen Zellbelag und normale Kernverhältnisse.

Bei Thieren, die dem Gifte im zweiten Stadium erlagen, ergaben sich folgende Befunde: In der Bauchhöhle finden sich meist nur wenige Cubikcentimeter trüber eiweisshaltiger Flüssigkeit. Die Harnblase ist leer, contrahirt. Die Niere bietet kein übereinstimmendes äusseres Aussehen. Entweder ist sie nur unbedeutend vergrössert, ihre Oberfläche roth gestrichelt oder gesprenkelt, oder aber die Niere ist stark, selbst auf das Doppelte ihres normalen Volumens angeschwollen, die Kapsel dick, hämorrhagisch infiltrirt, die ganze Niere in einen Blutherd eingebettet. Die Blutung kann sich subperitoneal zwischen die Muskelfasern nach abwärts bis gegen den Beckeneingang, nach oben bis ans Zwerchfell erstrecken; an einzelnen Stellen drängt sich die Blutung öfter zwischen die Blätter des Mesenteriums. Der Durchschnitt der Niere zeigt nun fast regelmässig eine charakteristische Zeichnung; nur nach grossen intravenös gereichten Dosen (0,025 pro Kilo) wird die blutige Infiltration des gesammten Gewebes eine so intensive, dass an dem von dunklem braunrothen Blut überquellendem Querschnitt eine Differencirung überhaupt nicht möglich ist. In den übrigen Fällen lassen sich gewöhnlich drei, durch ihren Farbenton verschiedene, scharf gegeneinander abgegrenzte Schichten unterscheiden (s. Fig. 3). Die Corticalis ist hellgelb oder gelb gestrichelt, wie verfettet. Die Grenzschicht violettroth, und zwar mit einem äusseren helleren und inneren dunklen Ton, die Marksubstanz und Papille normal gefärbt. (Die Nierenkapsel ist immer abziehbar.)

Die mikroskopische Untersuchung zeigt nun hochgradige Verwüstung des Nierengewebes, speciell in der Rinde und Grenzschicht (s. Fig. 4). Die gewundenen Harnkanälchen, sowohl die des Cortex corticis wie des Labyrinths, speciell jene in der Nähe der Glomeruli, sind von homogenen Schläuchen erfüllt, an denen gar keine Zellstructur mehr nachweisbar ist, oder aber es finden sich in ihnen farbenaufnehmende Schläuche oder Schollen, die in ihrem Innern noch die Contouren von

Zellkernen oder Chromatinhäufchen erkennen lassen. Andere Harnkanälchen sind der Zellauskleidung beraubt, von Strecke zu Strecke ziehen sich Fäden mit spindeligen Verdickungen von einer Wand zur anderen, gewöhnlich noch stark gefärbte Kerne einschliessend. In den Kanälchen der Pyramiden, sowie in der Grenzschicht zeigen sich die gleichen nekrobiotischen Störungen, wie körnige Degeneration des Protoplasmas, Kernzerfall und Erfülltsein mit Cylindern; dazu tritt noch eine Ueberschwemmung mit Blutpigment, das in unregelmässigen Körnern und Körnchen über die ganze Schicht hin regellos verbreitet erscheint. Zahlreiche Harnkanälchen, wie die sie umgebenden Lymphräume, sind strotzend mit Blut erfüllt, die Capillaren ausgedehnt. An der Papille sind wie im ersten Stadium die geringsten Veränderungen vorhanden. Doch habe ich auch Bilder gesehen, bei denen selbst die grossen Sammelröhren des Epithels verlustig gegangen oder mit trübem feinkörnigen Inhalt erfüllt waren.

Färbt man Nierenschnitte nach Weigert's [1]) Methode, so sieht man, dass eine grosse Zahl der oben beschriebenen Cylinder aus einem Gerüst dicht verfilzter Fibrinfäden bestehen. Mikroorganismen sind in den Nieren nicht vorhanden.

Im Allgemeinen stellt sich das Aristolochin für Kaninchen also als ein nekrotisirendes Nierengift heraus, indem sich alle Stadien der Zell- und Kernnekrose, wie sie für die aseptische Nekrose [2]) charakteristisch sind, an diesen Organen nachweisen lassen. Es sei speciell auf die Uebereinstimmung der zeitlichen Aufeinanderfolge der nekrobiotischen Erscheinungen in beiden Fällen hingewiesen; wie nämlich zuerst das Protoplasma der Tubuli contorti ergriffen wird, später erst die Medullaris und zuletzt die Papillenkanäle in Mitleidenschaft gezogen werden. Auch für die Kerndestruction bringt, wie aus den beigefügten Abbildungen ersichtlich, die Aristolochia-niere alle bekannten Typen wieder, von der Blähung des Kerns bis zum völligen Zerfall desselben mit punktförmiger Agglomeration des Chromatins und Zerstreuung des letzteren.

Ueber die Bedeutung und Genese der hämorrhagischen Infarcirung der Nieren könnte man verschiedene Ansichten entwickeln. Am unbegründetsten wäre es, eine primäre Reizung und Alteration der Capillarwände durch das Aristolochin anzunehmen: wäre dem so, dann müssten auch in anderen Gefässgebieten Blutungen oder Circulationsstörungen nachweisbar sein, was aber nicht der Fall ist. Auch eine allgemeine Blutdrucksteigerung, die in einem geschädigten Organ zur Blutung führen könnte, vermag das Aristolochin nicht zu bewirken. Näher liegt es, die Ursache der Blutung in örtlichen mechanischen Verhältnissen zu suchen. Wenn nämlich durch die Epithelnekrose und

1) Fortschritte der Medicin. 1887.

2) Kraus, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXII. Bd.

Epithelausschwemmung eine einseitige Druckentlastung der Capillarwände gesetzt wird, die Membranae propriae in ihren Spannungsverhältnissen geändert werden, wenn ferner die Exsudation in die Harnkanälchen eine sehr verbreitete wird, dann sind einerseits Bedingungen für eine ausserordentliche Erweiterung einzelner Capillaren, anderseits für eine ungenügende Ernährung derselben gegeben, Verhältnisse, die eine Continuitätstrennung derselben ermöglichen und zu den Blutungen in und zwischen die Kanälchen Anlass geben müssen. Die hochgradige Blutinfiltration dieser Nieren, namentlich aber die perinephritische Blutung, erinnert lebhaft an jene, die an den partiell nekrosirten Nieren nach Ureterenunterbindung auftritt. Uebrigens sind ja Blutungen in nekrotische Organtheile, Geschwülste v. s. w., eine dem Pathologen sehr bekannte Erscheinung, die allgemein auf eine, dem Wesen nach allerdings unbekannte Gefässalteration bezogen wird.

Versuche an Hunden.

Ganz anders als bei Kaninchen spielen sich bei Hunden die Giftwirkungen des Aristolochins ab. Subcutan gereicht ist es selbst in grossen Dosen nur wenig und unsicher toxisch. So vertrug ein 4 Kilo schweres Thier 5 Gaben zu 0,01 g und eine zu 0,05 g, die in aufeinander folgenden Tagen gereicht wurden, also im Ganzen 0,1 g ohne Erscheinungen.

Anders verlief folgender Versuch.

Versuch IV. 2850 g schwerer Hund.

9. November 12 h. 0,03 g Aristolochin in Natriumcarbonat gelöst subcutan. 1 Stunde nach der Injection dünnflüssige Stuhlentleerung.

13. November Morgens dünnflüssige Stuhlentleerung. Körpertemperatur 40°.

14. November breiige Stuhlentleerung. Temperatur 40,2.

15. November Harn und Stuhl normal. Temperatur 38,5.

Das einzig Nachweisbare ist also eine abführende Wirkung.

Interessanter gestaltet sich der Verlauf der Giftwirkung nach intravenöser Injection.

Hat man etwa 5 cg pro Kilo injicirt, so bemerkt man bereits 10 bis 30 Minuten nach der Injection Würgbewegungen, die rasch zu Erbrechen führen. Das Erbrechen wiederholt sich im Verlauf von wenigen Stunden 8—10 mal, wobei schliesslich nur mehr kleine Mengen eines kaum gefärbten schaumigen Secrets entleert werden.

Etwas später als das Erbrechen stellen sich diarrhoische Stuhlentleerungen ein; oft steigert sich am selben oder erst am nächsten Tag die Zahl der diarrhoischen Entleerungen auf 5—10, es tritt Tenesmus ein, aus dem After entleert sich hellgelber Chymus, oft tritt Temperatursteigerung bis auf 40,2 ein, das Thier wird immer trauriger und schwächer, schliesslich liegt es wie gelähmt auf der Seite, die Respiration

bleibt aus und der Tod tritt ein. Die Dauer der Intoxication sah ich zwischen 6 Stunden und 3 Tagen schwanken, immer aber sind die charakteristischen Vergiftungserscheinungen: Erbrechen, Diarrhoen, Coma, Respirationslähmung, Albuminurie fehlt stets.

Die Section ergiebt in diesen Fällen folgenden Befund: In den Lungen vereinzelte punktförmige bis linsengrosse Blutungen. Der Darm ist stark contrahirt, seine Schleimhaut vom Duodenum an purpurroth, hämorrhagisch infiltrirt, sammtartig geschwollen. Die Leber und Nieren sehr hyperämisch, in der letzteren manchmal punktförmige Hämorrhagien. Mikroskopisch sind die Nieren normal.

In einem Falle, bei dem die Vergiftung durch 4 Tage gedauert, ergab die mikroskopische Untersuchung der abnorm gelb gefärbten Leber eine ausserordentlich starke Infiltration der Leberzellen mit Fett, bei erhaltener Tinctionsfähigkeit der Kerne und des Protoplasmas. Als Beispiele der Giftwirkung seien hier einige Fälle, die mit verschieden grossen Dosen vergiftet wurden, kurz angeführt.

Versuch V. (Dasselbe Thier von 2850 g, welches zu dem Versuche S. 296 gedient hat.)

15. Nov. 12½ h. 0,03 g Aristolochin in die V. jugularis, also etwas über 0,01 g pro Kilo.

1 h. Erbrechen, Nachmittags wiederholtes Erbrechen, Stuhlentleerung.

16. Nov. Dünnflüssige Stuhlentleerungen. Thier ist äusserst schwach, schlafsüchtig. Trinkt oft viel Wasser, das es wenige Minuten später wieder erbricht.

3 h. Nachmittags. Tod in einer Art comatösen Zustandes.

Aus dem Sectionsbefund sei hervorgehoben, dass der Magen leer, der Dünndarm spärliche, blutig gefärbte Flüssigkeit enthielt. An zahlreichen Stellen ist die Darmschleimhaut hämorrhagisch suffundirt. Die Blutungen durchsetzen die Muscularis und dringen bis an die Serosa. Nieren makro- und mikroskopisch normal.

Die mikroskopische Untersuchung des gehärteten Darms zeigt, dass an den erwähnten Stellen die Submucosa zerfallen, aufgelockert und allenthalben mit ausgetretenem Blut durchsetzt ist. Noch stärker ist die Blutung zwischen der Längs- und Querfaserschicht. Die Blutgefässe sind strotzend mit Blut erfüllt.

Versuch VI. 3810 g schwerer Hund erhält am 19. Nov. 10 h. 30 m. 0,05 g Aristolochin in Na_2CO_3 gelöst. Während der Injection keine Erscheinungen. 10 h. 40 m. Stuhlentleerung. In den nächsten Stunden wiederholtes Erbrechen, Würgbewegungen.

20. Nov. Thier frisst nicht. 21. Todt vorgefunden. Bei der Section findet sich der Darm vom Duodenum bis zum Blinddarm mit einer leicht abstreifbaren, blutig rothen Schleimschicht überzogen, die Darmschleimhaut selbst zeigt keine makroskopischen Veränderungen. Die Niere hyperämisch, an der Oberfläche feine punktförmige Hämorrhagien. Die corticalen Venen abnorm stark ausgedehnt. In den Lungen einzelne punktförmige Blutungen.

Der eigenthümliche collapsartige Zustand, in dem die Versuchsthiere zu Grunde gehen, zusammen mit dem charakteristischen Darmbefund liess an das Bestehen von Circulationsstörungen denken, die beide Momente zu erklären im Stande wären. In der That lehrten Kymographionversuche, dass das Aristolochin bei Hunden eine zunächst langsame, dann rasch zunehmende Blutdrucksenkung hervorruft. Als Belege seien 2 Versuche angeführt.

Versuch VII. 4750 g schwerer Hund.

19. Juli 10 h. 35 m. **0,05 g** Aristolochin intravenös.

Von 10 h. 45 m. bis 1 h. 7 maliges Erbrechen.

20. Juli Vormittags Würgbewegungen.

21. Juli Puls = 122. Erhält um 10 h. 25 m. noch 0,1 g Aristolochin intravenös.

10 h. 36 m. Erbrechen, diarrhoische Stuhlentleerungen, 3 h. Nachmittags Tenesmus, 4 h. andauernder Stuhlzwang. 5¼ h. Thier liegt im Käfig auf der Seite, auf die Beine gestellt, fällt es um. Ans Kymographion gebracht zeigt sich ein Blutdruck von 44 mm Hg, der binnen 10 Minuten bei ausserordentlicher Puls- und Respirationsbeschleunigung auf 0 herunterfällt. Die bei einem Druck von 20 mm Hg vorgenommene elektrische Reizung des Nerv. ischiadicus hatte ein vorübergehendes Ansteigen des Druckes auf 34 zur Folge; Reizung bei 16 mm Hg rief Drucksteigerung auf 19 mm hervor.

Ein vollständigeres Bild der Blutdruckverhältnisse giebt folgender über 5 Stunden sich erstreckender Versuch.

Versuch VIII. 2800 g schwerer Hund.

Zeit	Druck in mm Quecksilber	Bemerkungen
9 h 5 m	140	Puls = 152. Thier sehr ungeberdig.
6 m	140	Injection von 0,0479 Aristolochin } = 0,1.
16 m	133	" " 0,0277 "
25 m	120	" 0,0254 "
28 m	110	Respiration = 30. Puls = 180.
34 m	—	Durch die Bauchdecken sichtbare Darmcontractionen, dann mehrere aufeinanderfolgende Darmentleerungen.
41 m	105	Injection von 0,148 Aristolochin.
47 m	102	
10 h 3 m	114	Leichte Narkose, Respiration 18, Stuhlentleerung.
30 m	101	
52 m	81	Nach 0,1; im Ganzen also 0,348 Aristolochin.
55 m	75	Puls = 180.
11 h 15 m	64	Präparation des Nervus ischiadicus. Thier reagirt heftig durch Schreien, Bewegungen und Blutdrucksteigerung auf dessen Durchschneidung.
25 m 30 s	57	Puls = 180. Ischiadicusreizung bei 18 cm R.-A.
40 s	**95**	
38 m	55	

Zeit	Druck in mm Quecksilber	Bemerkungen
11 h 52 m	30	Ischiadicusreizung.
	42	Druck sinkt sofort wieder ab.
53 m	35	
1 h 30 m	29	Ischiadicusreizung bei 15 cm R.-A.
30 m 30 s	34	Ischiadicusreizung bei 10 cm R.-A.
50 s	42	
48 m 40 s	19	Ischiadicusreizung.
	26	
52 m	20	
2 h	18	Ischiadicusreizung.
	19	Eröffnung der Bauchhöhle, Aufsuchen des linken N. Splanchnicus, Reizung desselben.
	22	Weiteres Reizen des Splanchnicus ohne Erfolg.
15 m	9	Puls = 120.
19 m	—	Respirationsstillstand. Der blossgelegte Darm contrahirt sich, das Herz schlägt noch.

Der aufgeschnittene Darm zeigt nun eine scharf am Pylorus einsetzende purpurrothe Injection, die am intensivsten im Duodenum und durch den ganzen Dünndarm ausgebildet ist, erst gegen den Blinddarm hin abnimmt, aber selbst noch im Dickdarm ausgesprochen vorhanden ist.

Auf Grund des vorstehend Mitgetheilten möchte ich die Anschauung äussern, dass das Aristolochin eine allmählich eintretende Gefässdilatation im Darmgebiet zur Folge hat, welche die allmählich bis zum tödtlichen Grade fortschreitende Blutdrucksenkung, sowie die ausserordentliche hämorrhagische Infarcirung der Darmschleimhaut zur Folge hat. Fast bis zum letzten Moment bleiben Gefässnervencentrum und die peripheren Gefässe selbst erregbar, die Herzaction zeigt keine nennenswerthe Veränderung.

Blutungen in andere Organe als die erwähnten konnten niemals nachgewiesen werden.

Die vorstehenden Schilderungen der für ein Pflanzengift so merkwürdigen Wirkung seien mit einer kurzen Erörterung der Beziehungen desselben zu bisher Bekanntem abgeschlossen. Auch hier muss die Wirkung aufs Kaninchen und den Hund getrennt betrachtet werden.

Die Toxikologie kennt bereits eine Anzahl von Stoffen, die auf die thierische und menschliche Niere in verschiedenem Grad schädigend einwirken. In Bezug auf die Pathogenese der Nierenwirkung lassen sich drei Gruppen solcher Nierengifte unterscheiden. Die eine enthält jene Stoffe, die durch ihre Fähigkeit, Eiweisskörper zu fällen, ausgezeichnet sind und daher dort, wo sie sich bei ihrer Ausscheidung aus dem Thierkörper vorübergehend anhäufen, insbesondere bei saurer Reaction des hier gebildeten Secrets, Ausscheidung von

Eiweissstoffen und damit nekrotische Veränderungen setzen können: dies wären die Schwermetalle, die Chromate und vielleicht der Alkohol.

Die zweite Gruppe umfasst diejenigen Gifte, welche die Blutkörperchen zu lösen im Stande sind: die mechanische Verstopfung, sowohl der Harnkanälchen wie der Capillaren durch Zerfallsproducte der Blutkörperchen, kann zur Nekrose führen: hierher gehören die Chlorate, Pyrogallol, Glycerin u. s. w.

Die dritte Gruppe enthält jene Stoffe, von denen die genannten oder ähnliche Elementarwirkungen nicht bekannt sind und somit die Schädigung des Nierengewebes als eine Art specifischer Wirkung betrachtet werden kann: ich meine das Cantharidin, das Aloin und das Aristolochin. Während bei den ersteren Gruppen die Nierenwirkung gegenüber den übrigen toxischen Effecten in den Hintergrund tritt, ja sogar häufig genug überhaupt fehlt, ist sie bei der letzten die hervorstechendste Erscheinung der Intoxication. Am nächsten steht das Aristolochin dem Aloin. Vor Allem sind die anatomischen Befunde im Princip identisch. Ich habe deshalb die Schilderung der Nierenveränderung vorstehend nur allgemein gehalten, weil ich sonst die vorzügliche und eingehende Beschreibung der Aloinniere von Murset[1]) fast in Allem hätte wiederholen müssen.

Die nekrotisirende Wirkung ist beiden Stoffen gemeinsam, ebenso die jüngst wieder von Meyer[2]) hervorgehobene Eigenthümlichkeit, nur die Kaninchenniere und nicht die Hundeniere zu schädigen, eine Thatsache, die sowohl in Ausscheidungsverhältnissen der Gifte, als auch in der verschiedenen chemischen Zusammensetzung der betreffenden Organe bei diesen Thierspecies ihre Ursache haben kann. Ich selbst musste bei den geringen Mengen, die bereits tödtlich wirken, auf eine Verfolgung der Schicksale des Aristolochins im Kaninchenorganismus verzichten.

Doch bestehen zwischen den beiden Stoffen ausser den chemischen Differenzen noch beträchtliche Unterschiede ihrer physiologischen Wirkung. Vor Allem ist das Aristolochin mindestens 10 mal giftiger als das Aloin, was sich sowohl auf die tödtliche Dosis (0,02 pro Kilo, dieselbe wie die der arsenigen Säure fürs Kaninchen) als auch auf die Intensität der Nierenveränderung bezieht.

Eine derartige rasch sich entwickelnde Nekrose des gesammten Nierenparenchyms mit so hochgradiger secundärer Blutung wird

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XIX. Bd. S. 310.
2) Ebenda. XXVIII. Bd. S. 186.

vom Aloin nirgends beschrieben. Ich stehe daher nicht an, das Aristolochin als eines der heftigsten bisher bekannten Nierengifte zu bezeichnen.

Die Haupterscheinungen der Aristolochinwirkung beim Hunde, nämlich die Blutdruck- und die Darmveränderungen, die in einzelnen Fällen beobachtete hämorrhagische Diathese und Leberverfettung erinnern vielfach an die Befunde bei Arsen- und insbesondere bei der Phosphorintoxication.

Ueber das Aloin, das vielleicht auch hier wieder zum Vergleich herangezogen werden könnte, liegt nur eine kurze Angabe von Kohn[1]) vor, das nach Injection von 2 g Aloin „eine nicht unbedeutende Erniedrigung des Blutdrucks" ergab. Also auch hier steht das Aristolochin dem Aloin nahe, doch wirkt es weit heftiger als dieses. Wenn man daher dem Aristolochin eine Stellung im pharmakologischen System anweisen wollte, so könnte man es der Gruppe des Aloins zutheilen. Es wäre dann der giftigste bekannte Vertreter derselben.

Mit dem Vorstehenden glaube ich nicht die physiologischen Wirkungen des Aristolochins erschöpfend dargestellt zu haben; ich hatte es mir auch nur zur Aufgabe gestellt, nach Reindarstellung des wirksamen Princips das Vergiftungsbild in den Hauptzügen zu entwerfen. Da sich der Mensch dem Aloin gegenüber wie der Hund verhält, d. h. Erscheinungen von Seite des Darms, aber keine Nierenreizung zeigt, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass das Aristolochin am Krankenbett als Abführmittel verwendbar wäre.

Bei der grossen Zahl bekannter Purgirmittel ist eine Bereicherung des Arzneischatzes nach dieser Richtung gewiss nicht gerade dringend, und es wäre die Empfehlung eines neuen nur im Falle besonderer Vorzüge desselben angezeigt. Ob das Aristolochin solche besitzt, ist nach den Versuchen am Thiere nicht zu entscheiden und müsste erst durch klinische Beobachtung festgestellt werden.

Prag am 31. Juli 1891.

---

1) Berliner klin. Wochenschr. 1882. Nr. 5.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel II.)

Fig. 1. Erstes Stadium.

Versuch II. Rindenpartie. Mit Rabl'scher Flüssigkeit fixirt, Cochenillealaun gefärbt. Reichert, Ocular 3. Object. 4.

Fig. 2. Dasselbe Präparat wie Fig. 1. Reichert, Ocular 3, Object. 8.

Fig. 3. Makroskopisches Bild der Niere eines Kaninchens, das auf 0,02 g Aristolochin nach 3 Tagen zu Grunde gegangen war.

Fig. 4. Rinde und Grenzschicht eines 1300 g schweren Kaninchens, das nach 0,02 g Aristolochin nach 4 Tagen zu Grunde gegangen. Ocular 3, Object. 2.

XVI.

Ueber Diurese und ihre Beeinflussung durch pharmakologische Mittel.

Von

Dr. med. H. Dreser,
Privatdocent für experimentelle Pharmakologie und Toxikologie an der Universität Tübingen.

(Mit 1 Abbildung.)

Die folgenden Betrachtungen und Versuche über den Secretionsvorgang in der Niere, insbesondere über die Ausscheidung des Wassers, stützen sich auf die durch van t'Hoff[1]) in die moderne physikalische Chemie eingeführte Theorie der Lösungen.

Die nähere qualitative und quantitative chemische Zusammensetzung des Secrets ist dabei blos von nebensächlichem Interesse; es handelt sich vielmehr darum, zu eruiren, ob und wie durch die Thätigkeit des Drüsenapparates der Niere die in der Mutterflüssigkeit, Blut und Gewebslymphe, zwischen gelösten Bestandtheilen und dem Lösungsmittel Wasser existirenden Beziehungen geändert worden sind. Solche Beziehungen äussern sich z. B. in dem einfachsten Fall zweier verschieden concentrirter Lösungen derselben Substanz, ganz abgesehen vom verschiedenen specifischen Gewicht, in der Verschiedenheit der Dampfdrucke, der Gefrierpunkte und der osmotischen Drucke. Die physikalische Chemie lehrt nun, dass die Lösung verschiedener Körper für die genannten physikalischen Grössen die gleichen Zahlenwerthe dann ergeben, wenn gleiche Mengen des Lösungsmittels solche Mengen der gelösten Stoffe enthalten, welche im Verhältniss ihrer Moleculargewichte stehen[2]) („äqui-

1) Die Rolle des osmotischen Drucks in der Analogie zwischen Lösungen und Gasen (Zeitschrift für physikalische Chemie. Bd. I. 1887). Eine übersichtliche Einführung in die einschlägigen Fragen bietet der Grundriss der allgemeinen Chemie von W. Ostwald, Kap. 4—6. 4. Buch.

2) Die scheinbare Ausnahme, welche die Salze in wässeriger Lösung zeigen, rührt nach Ostwald von einer Dissociation in ihre beiden Jonen her.

molecular" sind). Ostwald bezeichnet diese von den in äquimolecularen Verhältnissen gelösten Stoffen an der Lösung geäusserten Eigenschaften als „colligative". Während von solchen colligativen Eigenschaften die Gefrierpunktserniedrigung in der Chemie für die Bestimmung des Moleculargewichts praktisch benutzt wird, soll für die vorliegende biologische Frage die colligative Eigenschaft des osmotischen Drucks[1]) eine quantitative Antwort ermöglichen, um wie viel die Nierenzellen (abgesehen von ihrem bis jetzt noch unerklärbaren Attractionsvermögen für die Abfallsproducte des Stoffwechsels) die Beziehungen zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel ändern können, und wie gross die dazu aufzuwendende Arbeit sein muss.

Der einzige Autor, der bisher auf diese osmotischen Beziehungen zwischen Secret und Mutterflüssigkeit geachtet hat, ist, wie mir scheint, Hoppe-Seyler, denn in seiner Physiologischen Chemie (S. 795) weist er durch eine ganz einfache Versuchsanordnung nach (S. 159), dass, wenn man Harn und Blut desselben Thieres in osmotischen Austausch bringt, Wasser vom Blut zum Harn übergeht. Er verwerthet diese Thatsache gegen die Theorie C. Ludwig's, nach welcher die Eindickung des Harns durch die lediglich infolge osmotischer Differenzen eintretende Wanderung des Wassers aus dem verdünnteren Harnkanälcheninhalt nach dem concentrirteren Blut stattfinden soll. Die osmotische Spannung des Harns dürfte daher nie höher werden, als die des Blutes.

Zu einer directen Messung des osmotischen Drucks fehlen bis jetzt die praktischen Mittel.

Für den Biologen liegt es nahe, lebende Zellen als osmotisches Reagens zu benutzen, d. h. die der plasmolytischen Methode des Botanikers H. de Vries nahe verwandte Blutkörperchenmethode Hamburger's anzuwenden; hierbei müsste die unbekannte osmotische Spannung der zu prüfenden Lösung festgestellt werden, indem man letztere durch bekannte Verdünnungen auf die „isotonische Grenze" der rothen Blutkörperchen bringt, welche durchschnittlich der osmotischen Spannung einer 0,55 proc. ClNa-Lösung entspricht. Besondere Versuche zeigten mir, dass dieses Verfahren gerade für die Untersuchung des Harns nicht wohl anwendbar ist.[2]) Es bleibt daher nichts übrig, als eine

1) Der osmotische Druck kommt zu Stande durch die Anziehung, welche die Molecüle der aufgelösten Substanz auf die Wassermolecüle ihrer Umgebung ausüben; er steigt proportional der Concentration der Lösung.

2) Die Gegenwart des Harnstoffs in einer Lösung vermindert die Widerstands-

der beiden anderen colligativen Eigenschaften, die Erniedrigung des Dampfdrucks oder die des Gefrierpunkts, zur Ermittlung der Beziehungen zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel zu benutzen. Die Methode der Gefrierpunktserniedrigung verdient wegen ihrer bequemen Ausführbarkeit den Vorzug. Wie bei Raoult's Methode zur Bestimmung des Moleculargewichts, dient hierzu der Beckmann'sche Gefrierapparat.[1]) Es fragt sich nur noch: Wie sind die verschiedenen Gefrierpunktserniedrigungen ($\triangle$) als osmotische Drucke auszurechnen?

Geht man von der Thatsache aus, dass Pfeffer den osmotischen Druck einer 1 proc. Rohrzuckerlösung bei 0° C. gleich einem Quecksilberdruck von 49,3 cm fand, und dass der Gefrierpunkt einer 1 proc. Rohrzuckerlösung $\triangle = -0{,}055^{0}$ C. sich berechnet (eine 4 proc. gab $\triangle = -0{,}22^{0}$), so gehört zu $\triangle = -1^{0}$ ein osmotischer Druck $p =$ 896,37 cm Hg oder 121,81 Meter Wasser.

van t'Hoff's auf den zweiten Hauptsatz der mechanischen Wärmetheorie gestützte Auseinandersetzungen gestatten aber, aus der Gefrierpunktserniedrigung direct, ohne weitere Kenntniss sonstiger Beziehungen zwischen osmotischen Druckwerthen und ihnen äquivalenten Gefrierpunktserniedrigungen, die Arbeit in calorischem Maass zu berechnen, welche zur Abscheidung eines Wasservolums dv (in Form von Eis) aus der Lösung nöthig ist. Wenn $\triangle$ die Gefrierpunktser-

fähigkeit der rothen Blutkörperchen; dies sieht man sofort, wenn man in den der isotonischen Grenze benachbarten Concentrationen von Kochsalzlösung so viel krystallisirten Harnstoff, wie dem Harn ungefähr entspricht, vor dem Eintragen der Blutkörperchen auflöst; ein Parallelversuch mit denselben ClNa-Lösungen ohne Harnstoffzusatz ergiebt, dass die hypisotonischen harnstoffhaltigen Proben jedesmal stärker roth gefärbt sind, als die des Parallelversuchs, und dass die isotonische Grenze, welche für reine ClNa-Lösung z. B. 0,60 Proc. war, in der harnstoffhaltigen Reihe mindestens bei 0,65 Proc. liegt. — Dieser störende Einfluss des Harnstoffs kann zu widersinnigen Resultaten führen. So untersuchte ich zu Beginn meiner Versuche einen sehr dünnen Harn (nach reichlichem Trinken) mittelst Blutkörperchen, deren isotonische Grenze zuvor gleich 0,55 Proc. ClNa ermittelt war; dieser Harn erforderte so viel ClNa-Lösung als Zusatz, dass durch diesen allein das Gemisch schon eine 0,6 proc. ClNa-Lösung repräsentirte; nach der Blutkörperchenmethode wäre, da die osmotische Spannung des destillirten Wassers Null ist, diejenige des Harns sogar negativ gewesen.

Um übrigens das oft mehrere Stunden dauernde Absitzen der Blutkörperchen nicht abwarten zu müssen, prüfte ich direct nach dem Mischen auf etwa stattgehabte Auflösung durch Aufsetzen eines Tropfens auf trocknes Filtrirpapier; die corpusculären Elemente der Flüssigkeit bleiben in einem scharf begrenzten Kreis liegen, von dessen Peripherie aus die Flüssigkeit weiter filtrirend einen Hof bildet, der, wenn Auflösung stattgefunden hat, gelblich-röthlich gefärbt ist, andernfalls aber wasserhell erscheint.

1) Zeitschrift für physikalische Chemie. II. 1888. S. 638 u. 715.

niedrigung und T die absolute Schmelztemperatur des Lösungsmittels, für Wasser also 273°, und ferner w die latente Schmelzwärme des Eises = 79 cal. bezeichnet, dann berechnet sich nach van t'Hoff's Ableitung die Arbeit $dA = \frac{\triangle . w}{T} \times dv$; setzt man in dem Beispiel der 1 proc. Rohrzuckerlösung für $\triangle$ seinen Werth 0,055, so ergiebt sich in Wärmemaass $dA = \frac{0{,}055 . 79}{273} \times dv$.

Durch Multiplication mit 424, dem mechanischen Wärmeäquivalent, erhält man diese Arbeit im Gravitationsmaass. Mit anderen Worten: um aus einer 1 proc. Rohrzuckerlösung das Volum dv reinen Wassers als Eis abzutrennen, ist eine Kraft nöthig gleich dem Druck einer Wassersäule von $\frac{0{,}055 . 79 . 424}{273}$ Meter Höhe. Durch Division mit 13,59, dem specifischen Gewicht des Quecksilbers, findet man die entsprechende Quecksilberdruckhöhe $\frac{0{,}055 . 79 . 424}{273 . 13{,}59} = 0{,}496$ Meter, während Pfeffer's directe Bestimmung mit Hülfe seiner mit Traubeschen Membranen präparirten Thonzellen einen osmotischen Druck von 0,493 Meter Hg ergeben hatte.

Zu $\triangle = -1^0$ gehört darnach ein osmotischer Druck gleich $\frac{79 . 424}{273}$, d. i. 122,7 Meter Wasser. Nach diesem Maassstab lassen sich die verschiedenen Werthe von $\triangle$ einfach in osmotische Druckhöhen umrechnen.

Wenden wir jetzt diese physikalische Betrachtungsweise auf die physiologische Leistung der Niere an! Wenn die secretorischen Drüsenzellen der Niere ein Secret bereiten, dessen Gefrierpunkt von demjenigen ihres Ausgangsmaterials, des Blutes, verschieden ist, wie gross ist die hierzu aufgewandte Arbeit?

Eine Probe abcentrifugirten menschlichen Blutserums ergab eine Gefrierpunktserniedrigung $\triangle = -0{,}56^0$ C.; da für eine 1 proc. ClNa-Lösung sich $\triangle = -0{,}613^0$ als Mittel ergeben hatte, so war demnach die osmotische Gesammtspannung, zu welcher die osmotischen Partiardrucke der verschiedenen Einzelbestandtheile des Blutserums sich zusammenaddirten, gleich der einer 0,91 proc. ClNa-Lösung. (Dieselbe Spannung wie das abcentrifugirte Blutserum hat auch das defibrinirte Blut selbst, wovon ich mich mehrfach am Rinderblut überzeugt habe.)

Wenn nun z. B. am Morgen 200 ccm Harn entleert werden, dessen

Gefrierpunktserniedrigung $\triangle = - 2{,}3^0$ gefunden wird, so muss die osmotische Arbeitsleistung der Niere während der Nacht dieselbe gewesen sein, wie diejenige, welche nöthig ist, um aus einer 0,91 proc. ClNa-Lösung eine von 3,75 Proc. herzustellen.

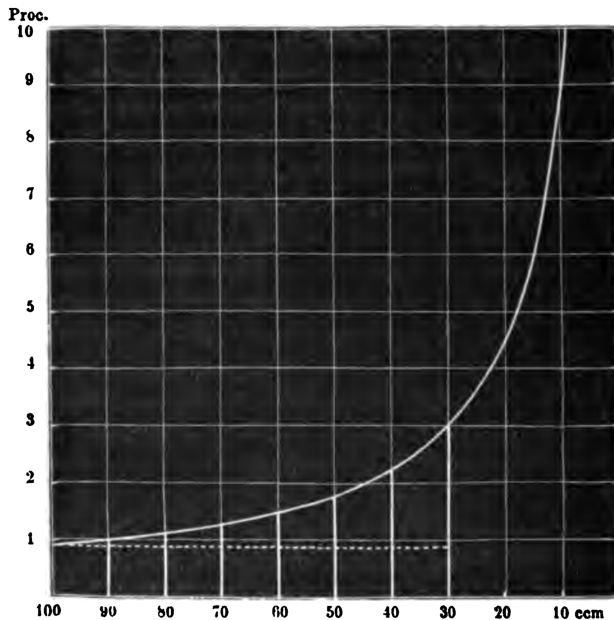
Wie diese osmotische Arbeitsleistung zu berechnen ist, soll folgendes möglichst einfache Beispiel zeigen. Wenn wir die Aufgabe haben, aus 100 ccm einer 0,9 proc. ClNa-Lösung eine 3 procentige zu machen, so müssen wir 70 ccm Wasser auf irgend eine Weise (durch Verdampfen oder Ausfrieren) entfernen, damit 0,9 g ClNa in den restirenden 30 ccm Wasser eine 3 proc. Lösung vorstellen; die colligativen Eigenschaften der gelösten Substanz setzen aber mit jedem Cubikcentimeter Wasser, der weiter entfernt werden soll, einen der höher gewordenen Concentration entsprechend vermehrten Widerstand entgegen. Denken wir uns die Entfernung des Wassers vorgenommen an den 100 ccm der 0,9 proc. Lösung, die in eine osmotische Pfeffer-sche Thonzelle mit nur für Wassermoleclüle permeabler Wand eingeschlossen sei, während die Zelle aussen von destillirtem Wasser, dessen osmotischer Druck ja Null ist, umgeben sei. Setzen wir den Inhalt der Thonzelle einem Druck aus, der ein Minimum höher ist, als der osmotische der 0,9 proc. Lösung, so muss Wasser, aber auch nur Wasser, durch die Wand hindurchtreten, da ja die Traube'sche Niederschlagsmembran so beschaffen ist, dass sie den Molecülen der gelösten Substanz den Durchtritt nicht gestattet. Man könnte mittelst einer derartig präparirten Thonzelle auf rein mechanischem Wege die Concentration einer Lösung ändern, nämlich durch Ueberdruck sie einengen und durch Drucknachlass wieder verdünnen. Da man auch die Kraft kennt, welche bei jeder einzelnen Durchgangsconcentration zur Ueberwindung des jeweiligen osmotischen Druckes erfordert wird, kann man durch Summirung der zur Entfernung jedes kleinen Wasservolums dv nöthigen einzelnen Arbeitsleistungen die Gesammtarbeit ermitteln, welche beispielsweise zur Einengung von 100 ccm einer 0,9 proc. Lösung auf 30 ccm einer 3 proc. Lösung aufgewandt werden muss.

Allgemein lässt sich diese Arbeit wie folgt berechnen. Es sei a die unveränderliche Menge (trockner) Substanz; gelöst in der variablen Menge x ihres Lösungsmittels stelle sie eine Lösung von dem Procentgehalt y vor; es besteht also die Gleichung $\frac{a}{x} = \frac{y}{100}$; die Concentration y ist aber zugleich auch ein Maass des osmotischen Druckes; die zum Durchpressen eines Wasservolums dx erforderliche Arbeit ist deshalb $dA = y \cdot dx$, oder, weil $y = \frac{100a}{x}$, $dA = \frac{100a}{x} \cdot dx$; also

$A = 100\,a \int \frac{dx}{x} = 100\,a\,.\,\lg\,nat\,x + C$. War die anfängliche Menge des Lösungsmittels x_1 und die schliesslich noch restirende x_2, so ist $A = 100\,a \int_{x_2}^{x_1} \frac{dx}{x}$ oder $A = 100\,a\,(\lg\,nat\,x_1 - \lg\,nat\,x_2)$.

Die obige Bedingungsgleichung für x und y entspricht der einer gleichseitigen Hyperbel, $x\,.\,y = const.$, und es ist ferner interessant, dass der für A zuletzt abgeleitete Werth die gleiche Form hat, wie diejenige Arbeit, welche zur isothermischen Compression eines Gasvolums erforderlich ist.

Prüfen wir die für A entwickelte Formel auf elementarem Wege für die 0,9-, resp. 3 proc. Lösung, indem wir den Vorgang der Concentrirung in einzelnen Etappen von 10 zu 10 ccm verfolgen und dann das Resultat mit dem aus der Formel ableitbaren vergleichen. Zur besseren Uebersichtlichkeit diene noch folgende geometrische Darstellung (s. Figur). Die zu entfernenden Volumina seien die Ab-



scissen, während die zugehörigen Ordinaten den der betreffenden Concentration jeweils zukommenden osmotischen Druck vorstellen. So ist zur Entfernung der ersten 10 ccm eine Druckkraft y nöthig, welche, anfangs beim Volum 100 ccm der Concentration 0,9 Proc. entsprechend, allmählich ansteigen muss, um beim Volum 90 ccm den osmotischen

Druck einer 1 proc., beim Volum 80 ccm den einer 1,125 proc. Lösung zu compensiren u. s. w., bis beim Volum 30 ccm die gewünschte Concentration 3 Proc. erreicht ist. Man kann für je 10 ccm als austreibende Kraft das Mittel zwischen der entsprechenden Anfangs- und der Endspannung nehmen; die für je 10 ccm zu leistende Arbeit stellt sich in der Figur als Trapez dar, dessen Basis das Volum 10 und dessen Höhen die Werthe der Anfangs- und Endconcentration der Lösung vorstellen. Summirt man die einzelnen Trapeze, so erhält man in dem Flächenwerth des Areals die zur Entfernung der 70 ccm Wasser erforderlich gewesene Gesammtarbeit A.

Die folgende Tabelle giebt die den restirenden Volumina entsprechenden Procentgehalte der Lösung; der dritte Stab der Tabelle giebt die Summe der Höhen der einzelnen Trapeze, deren Gesammtsumme, dividirt durch 2 und multiplicirt mit der Basis 10, den Flächenwerth des Arbeitsareals A ergiebt.

Volum	Procent-gehalt	Summe der Trapezhöhen
100	0,9	
90	1,0	> 1,9
80	1,125	> 2,125
70	1,285	> 2,410
60	1,5	> 2,785
50	1,8	> 3,3
40	2,25	> 4,05
30	3,0	> 5,25
		$\frac{21,820}{2} \times 10 = \mathbf{109,1} = \mathbf{A}$

Nach der oben abgeleiteten Formel wäre in diesem speciellen Fall $A = 100 . 0,9 \times (\lg \text{nat } 100 - \lg \text{nat } 30)$.

Da $\lg \text{nat} = \lg \text{Brigg} \times 2,30258$, so ist

$A = 90 \times (\lg 100 - \lg 30) \times 2,30258$;

$A = 90 \times 1,20397 = \mathbf{108,36}$.

Das kleine Plus des aus der Tabelle berechneten Werthes rührt daher, dass statt der Bögen die Sehnen gerechnet wurden. — Der Flächeninhalt des Hyperbelausschnitts A = 108,36 mit der Basis 70 ist gleich einem Rechteck mit der Basis 70 und der Höhe 1,548, d. h. die zur Entfernung der 70 ccm Wasser aus 100 ccm Lösung erforderliche Druckkraft entspricht dem osmotischen Druck einer Lösung von 1,548 Proc.[1])

1) Wäre die Aussenflüssigkeit nicht destillirtes Wasser, sondern eine unendlich grosse Menge 0,9 proc. Lösung, so wäre das Arbeitsareal um den Betrag

Kehren wir jetzt zu dem speciellen Fall zurück, wo die Niere aus der gesammten Blutmasse mit $\triangle = - 0{,}56^0$ C. 200 ccm Harn von $\triangle = - 2{,}3^0$ C. bereitet hatte. Damit aus 100 ccm Lösung von $0{,}56^0 \triangle$ eine solche von $2{,}3^0 \triangle$ entsteht, darf das übrig bleibende Volum nur noch 24,348 ccm betragen (0,56:24,348 = 2,3:100). 75,65 ccm reines Wasser müssen also durch osmotische Arbeit aus 100 ccm der Lösung entfernt werden; durch Einsetzen in die abgeleitete Formel erhält man

$$A = 100 . 0{,}56 . (\lg 100 - \lg 24{,}35) \times 2{,}30258 = 79{,}11.$$

Bei der Concentrationserhöhung innerhalb der Harnkanälchen gelangen die 75,65 ccm Wasser nicht wie oben bei der Salzlösung in destillirtes Wasser mit der osmotischen Spannung Null, sondern es kommt in die fortwährend sich erneuernde Gewebslymphe und das Blut der die Harnkanälchen umspinnenden Capillargefässe und kleinen Venen, in welchen eine Flüssigkeit strömt, deren $\triangle = 0{,}56^0$ ist; folglich ist auch die osmotische Differenz, welcher der Zellbelag der Harnkanälchen Widerstand zu leisten hat, nicht durch $\triangle = 2{,}3^0$ bestimmt, wie wenn reines Wasser die Aussenflüssigkeit wäre, sondern sie ist nur $2{,}3^0 - 0{,}56^0$. Aus demselben Grunde leisten die Nierenzellen nicht das berechnete Arbeitsareal A = 79,11, sondern nur $79{,}11 - 75{,}65 \times 0{,}56 = 36{,}75$. Setzt man statt $\triangle = 1^0$ die entsprechende Wasserdruckhöhe 122,7 Meter, so ist das Product von $\triangle \times 75{,}65$, die Zahl 36,75, ebenfalls mit 122,7 zu multipliciren, d. h. 4509,2 Grammmeter Arbeit sind erforderlich, um aus 100 ccm einer Flüssigkeit von $\triangle = 0{,}56^0$ 24,35 ccm Secret von $\triangle = 2{,}3^0$ herzustellen; wenn die Niere während der Nachtstunden 200 ccm solchen Secrets gebildet hat, war die osmotische Arbeit der Concentration $\frac{200}{24{,}35} \times 4{,}5092$ Kgmtr $= 37{,}037$ Kgmtr.

Besteht die Thätigkeit der Niere aber stets darin, ein Secret zu liefern, das osmotisch concentrirter ist, als das Blut?

Bei der nach reichlichem Trinken (ca. 1,5 Liter bairischen Biers) eintretenden Diurese bekommt man sehr oft Harn, welcher einen Gefrierpunkt besitzt, der weniger tief liegt, als der des Blutes, ja der Harn war sogar oft so dünn, dass er Blutkörperchen direct auflöste, also „hypisotonisch“ war. Ich beobachtete in verschiedenen Versuchen folgende Werthe von $\triangle$: $- 0{,}32^0$ $- 0{,}2^0$; $- 0{,}18$ (2 mal) und als überhaupt niedrigsten Werth $- 0{,}16^0$. Von einer an Diabetes

des in der Figur durch die punktirte Horizontallinie abgeschnittenen Rechtecks kleiner.

insipidus leidenden Patientin übergab mir Herr Oberamtsarzt Dr. Camerer in Urach freundlichst eine Probe Tages- und Morgenharn (eiweiss- und zuckerfrei). Dieser Harn löste Blutkörperchen sofort auf, und zwar zeigte der Tagesharn $\triangle = -0,26^0$ und der Morgenharn $\triangle = -0,36^0$. Bekannt ist ferner, dass Frösche einen sehr verdünnten Harn absondern; der durch Katheterisiren von ungefähr 60 Fröschen gewonnene Harn (circa 15 ccm) löste, wie ich unter dem Mikroskop constatirte, Froschblutkörperchen direct auf und zeigte $\triangle = -0,24^0$ C.

In allen diesen Fällen hat also die Niere ein Secret geliefert, welches osmotisch verdünnter ist, als das Blut. Auch hier lässt sich wieder die Arbeit berechnen, welche die Nierenepithelien aufwenden mussten, um z. B. eine Differenz der Gefrierpunkte von $0,56 - 0,16 = 0,40^0$ herzustellen, welche in Wasserdruck einer Höhe von 49 Meter entspricht ($0,40 \times 122,7$ Meter). Zur Berechnung der Arbeitsleistung bei der Bildung des Glomerulussecrets ist die Anwendung der oben abgeleiteten Formel für A nicht statthaft, weil ja durch den continuirlichen Blutstrom den secretorischen Apparaten des Glomerulus immer wieder frische Blutflüssigkeit von unveränderter osmotischer Spannung geboten wird; in diesem Falle stellt der Drüsenapparat aus einem sehr grossen Volum, der ganzen Blutmasse, eine Quantität Secret dar, die relativ so gering ist, dass dadurch die osmotische Spannung des Blutes sich nicht ändert. Zur Bildung von v Gramm Secret mit $\triangle = -0,16^0$ ist daher eine Arbeitsleistung von $49 \times v$ Grammmetern nöthig.

Dass das Blut selbst nach reichlichem Trinken seine Concentration nicht wesentlich ändert, hat Leichtenstern an dem unverändert gebliebenen Hämoglobingehalt des Blutes photometrisch constatirt, trotzdem seine Versuchsperson 7 Liter Wasser täglich zu sich nahm; ebensowenig hatte früher Magendie unter denselben Bedingungen eine Abnahme des specifischen Gewichtes des Blutes nachgewiesen. Hamburger beobachtete ferner nach Injection verschieden starker Salzlösungen ins Blut, dass die osmotische Spannung des Blutes sich sehr bald, ja zuweilen schon innerhalb weniger Minuten wiederhergestellt hat. — Wäre der so stark verdünnte Harn wirklich nur ein einfaches Filtrat, so müssten in dem Blut bei solch hypisotonischer Spannung schon längst alle Blutkörperchen aufgelöst sein, und es müsste mit der Filtration solch verdünnten Harns die excessivste Hämoglobinurie einhergehen.

Von ebenso grossem Interesse wie die grösstmögliche Verdünnung war die maximale Concentration, bis zu welcher die Niere das Secret bei Wassermangel des Organismus hinaufzutreiben vermag.

Zu diesem Zweck wurde eine Katze in einem zum Auffangen des Harns geeigneten Käfig bei ausschliesslicher Fleischfütterung unter absoluter Wassercarenz gehalten. Nach 3 Tagen war die tägliche Harnausscheidung auf 20—25 ccm gesunken, und der Harn zeigte Werthe von △ = — 4,0 bis — 4,4°, der niedrigste von mir beobachtete Gefrierpunkt war — 4,94° C. Durch Wassertrinken ging △ rasch auf — 0,60°. Nach einigen Tagen bekam die Katze Diarrhoe, während deren △ wieder — 4,2° wurde, obwohl die Katze nach Belieben Wasser trinken durfte. Der Wasserverlust durch den Darmkanal war also so stark, dass die Niere, um jeglichen weiteren Wasserverlust der Säftemasse hintanzuhalten, rücksichtlich des Harnvolums wieder so sparsam arbeitete, wie vorher während der Wassercarenz. Während der Durchfälle befand sich der Organismus auf einer Wassercarenz aus inneren Ursachen. Mit dem Nachlassen der Durchfälle stieg sofort die Harmenge, und seine osmotische Spannung sank.

Als bei nochmals wiederholter Wassercarenz △ = — 4,72° im Harn geworden war, liess man die Katz ein Chloroformnarkose verbluten und das defibrinirte Blut gefrieren, wobei letzteres △ = — 0,66° ergab.

Man kann nun diese höchsten erreichbaren osmotischen Druckdifferenzen mit der möglichsten Kraftentfaltung eines Muskels vergleichen. Beim Contractionsvorgang spielt ja nach der Engelmann'schen Theorie die Quellung, ebenfalls ein Wasseranziehungsvorgang, die Hauptrolle. Die absolute Kraft eines menschlichen Muskels beträgt pro Quadratcentimeter Querschnitt 8000 g; mit anderen Worten: die Grenze seiner Leistungsfähigkeit wäre erreicht, wenn auf dem Querschnitt eine Wassersäule von 80 Meter Höhe lastete. Vergleichen wir hiermit die osmotische Druckdifferenz, welcher die Gefrierpunktsunterschiede von Secret (— 4,72°) und Blut (— 0,66°) entsprechen, so ergiebt sich ein mehr als 6 mal so hoher Werth wie für den Muskel, nämlich 4,06 × 122,7 Meter = 498 Meter. Vielleicht ist aber diese Inferiorität der Muskelzelle gegenüber der Nierenzelle nur scheinbar, indem die Sarkolemmahüllen und Sehnenverbindungen infolge ihrer Dehnbarkeit die Verkürzung des Muskels verdecken.

Die Wasserausscheidung wird in der Niere durch zwei antagonistisch functionirende Apparate geregelt und auf solche Weise der Wassergehalt des Organismus stets annähernd constant erhalten. Der eigentlich secretorische Apparat für das Wasser ist der Glomerulus. Der wahre „Secretionsdruck“ würde gemäss der bisher beobachteten grössten Differenz zwischen Blut und hypisotonischen Harnen (△ 0,56° — 0,16°) dem bereits berechneten Druck einer Wassersäule von 49 Meter Höhe gleich zu setzen sein, denn nach Heidenhain's klaren Auseinandersetzungen [1]) besagt die maxi-

1) Hermann's Handbuch der Physiol. V, 1. S. 327.

male Druckhöhe eines mit dem Ureter verbundenen Quecksilbermanometers (60—64 mm = 0,83 Meter Wasser) nur, dass die Harnwege so undicht geworden sind, dass sie bei diesem Druck ebenso viel Flüssigkeit durch ihre Wand hindurchtreten lassen, als vom Glomerulus aus in sie hereingelangt.

Viel beträchtlicher als der Secretionsdruck zeigte sich dem absoluten Werth nach sein Antagonist, der osmotische Resorptionsdruck, denn er betrug gelegentlich mehr als das Zehnfache ($\triangle = 4{,}06$ bei angestrengtester Resorption und $\triangle = 0{,}40$ bei stärkster Secretion).

Vergleichend anatomische Untersuchungen, die Herr Prof. Hüfner seiner Zeit als Schüler Ludwig's anstellte [1]), legen es nahe, in dem schmalen Theil der Henle'schen Schleife denjenigen Kanalabschnitt zu vermuthen, in welchem die Concentrirung des Harns durch Wasserresorption vor sich geht. Bei Thieren wie Fischen und Fröschen hat der Organismus nicht nöthig, mit dem Wasser sparsam umzugehen; demgemäss ist, wie Hüfner's Abbildungen zeigen, der dem schmalen Schenkel der Henle'schen Schleife entsprechende Kanalabschnitt auch nicht in so specifischer Weise ausgebildet, wie beim Vogel und beim Säugethier. Der Froschharn besass, wie erwähnt, eine geringere osmotische Spannung, als das Blut; offenbar wäre unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen des Frosches eine weitere Einengung und Concentration des Secrets eine nutzlose Verschwendung von Arbeitskraft des Organismus.

Vielleicht erklärt auch die verdünnte Beschaffenheit des Glomerulussecrets, warum Bestandtheile wie Indigocarmin, Säurefuchsin, Bordeauxroth, die erwiesener Maassen durch die Tubuli contorti ausgeschieden werden, sich nur unter besonderen Verhältnissen (bei grosser Anhäufung des zu secernirenden Materials) erst nachweisen lassen. Passirt nämlich eine osmotisch schwächere Lösung an den Secretionszellen der Tubuli contorti vorbei, so wird in diesen Zellen ein starkes Gefälle nach dem Kanallumen zu entstehen, und es wird unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht zu einer Ansammlung der zu secernirenden Stoffe in den Zellen kommen können, weil das dünne Glomerulussecret die Zellen fortwährend auslaugt.

Bekanntlich nimmt auch die Ludwig'sche [2]) Theorie der Harnsecretion an, dass das „Knäuelfiltrat", die unter dem Einfluss des Blutdrucks aus den Gefässwänden des Glomerulus und der

1) Zur vergleichenden Anat. u. Physiologie der Harnkanälchen. Leipzig 1866.

2) Wagner's Handwörterbuch der Physiologie. Bd. II. S. 637 und 638. Braunschweig 1844.

ihn überkleidenden Membran hindurchfiltrirte Flüssigkeit, eiweissfrei und weniger concentrirt sein soll, als das Blutplasma.[1])

Die osmotische Druckdifferenz, welche auf diese Weise zwischen dem durch eine theilweise permeable Membran ausgepressten Filtrat und dem Blute im günstigsten Falle zu Stande kommen könnte, würde den Blutdruck nicht übersteigen können. Ein Blutdruck von 200 mm Quecksilber = 2,72 Meter Wasser würde, da 1° △ = 122,7 Meter Wasser, eine Differenz der Werthe von △-Blut und △-Harn um höchstens 0,022° bewirken können. Da sich aber Differenzen bis zu 0,4°, also das 18fache des durch Filtration Erzielbaren, ergeben, bleibt wohl kein anderer Schluss, als dass an der Bildungsstätte des Secrets noch andere, mächtigere Kräfte thätig sind, als der Blutdruck allein, dessen Kraft zu einer derartigen Leistung zu schwach ist. Die mikroskopische Anatomie weist uns darauf hin, den Sitz dieser Kräfte entweder in den Capillarwänden der Glomerulusschleifen, oder der epithelialen Ueberkleidung des ganzen Glomerulus zu suchen.

Die Annahme einer activen Betheiligung dieser lebenden Zellen an dem Secretionswerk ist Angesichts so beträchtlicher Unterschiede der △-Werthe (0,022:0,4) wohl berechtigt. Für den concentrirenden, resorbirenden Harnkanälchenabschnitt hat schon lange Hoppe-Seyler (l. c. S. 795) dasselbe betont, und meine Zahlen (△ = — 0,66° für das Blut und △ = — 4,72° für den Harn der Katze) geben einen deutlichen Beleg dafür.

Von Diureticis wurde nur das Coffeïn in der Combination mit Chloralhydrat und ferner das Kochsalz geprüft. Die Nothwendigkeit, das Coffeïn mit dem die vasomotorische Uebererregbarkeit verhindernden Chloralhydrat zu combiniren, ist durch v. Schröder's bekannte Arbeiten[2]) über die Diuretica der Gruppe des Coffeïns genügend betont worden.

1) Die Eiweisskörper üben in den Quantitäten, wie sie in den thierischen Flüssigkeiten vorkommen, wegen ihres ausserordentlich hohen Moleculargewichts eine so geringe osmotische Spannung aus, dass ihre Entfernung aus abcentrifugirtem Blutserum, Transsudat- und Hydroceleflüssigkeiten den Werth von △ höchstens um $\frac{1}{100}$ — $\frac{1}{50}$ ° C. verringert. Die Ausscheidung der Hauptmasse des Eiweiss geschah durch Coagulation genau abgewogener Mengen dieser Flüssigkeiten im Wasserbade ohne irgend welchen Zusatz; das dabei verdampfte Wasser wurde bis zum früheren Gewicht wieder ersetzt, gut mit dem Coagulat gemengt, ausgepresst und durch ein trocknes Filter möglichst geklärt und im Filtrat △ bestimmt.

2) Archiv für experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. XXIV. S. 85.

Erster Coffeïnversuch: Kaninchen von 1430 g bekommt nach manueller Entleerung der Blase 0,67 Chloralhydrat pro Kilo. Nach 2 1/2 stündigem Chloralschlaf lassen sich 23 ccm Harn aus der Blase entleeren mit △ = — 0,91°. Jetzt werden subcutan 0,04 Coffeïn als benzoësaure Natriumdoppelverbindung injicirt; eine Stunde nach dieser Injection konnten 35 ccm Harn mit △ = — 0,38° abgedrückt werden, am Ende der zweiten Stunde 31 ccm mit gleichfalls △ = — 0,38°, in der nächsten halben Stunde der Beobachtung kamen noch 9 ccm mit △ = — 0,44°; am folgenden Morgen hatte das Thier, nachdem es über Nacht etwas gefressen hatte, 111 ccm Harn mit △ = — 1,06° entleert.

Da die osmotische Spannung des Harns ohne weitere Flüssigkeitszufuhr blos nach Coffeïn unter die des Blutes sank, von 0,91° im Chloralschlaf auf 0,38°, so dass der Coffeïnharn Blutkörperchen direct auflöste, muss man nach dem früher Gesagten schliessen, dass das Coffeïn in intensiver Weise den Glomerulus und seinen Epithelialüberzug, den hauptsächlichen Wasserabsonderungsapparat der Niere, reizt. Die secernirten Volumina müssen entsprechend den Differenzen △ = — 0,58 für Blut und △ = — 0,38 für den Harn mindestens unter einem osmotischen Secretionsdruck von 0,2 × 122,7 oder 24,54 Meter Wasser producirt worden sein. Vermuthlich war der wirkliche Secretionsdruck noch höher, da der Harn auf seinem Wege durch die Henle'sche Schleife höchst wahrscheinlich durch Resorption doch noch etwas concentrirter geworden ist.

Ein zweiter, ganz ähnlich ausgeführter Coffeïnversuch ergab für den während der Chloralnarkose ohne Coffeïn abgesonderten Harn △ = — 1,10°. Unter dem Einfluss des Coffeïns sank △ auf — 0,44°.

Ein gleicher dritter Coffeïnversuch ergab während der Chloralnarkose vor der Coffeïninjection in einer Stunde 24 ccm Harn mit △ = — 1,12°; nach der Coffeïninjection, durch welche die stündliche Harnabsönderung beinahe auf das Doppelte gestiegen war (44 ccm), wurde △ = — 0,37°.

In allen 3 Versuchen sank die osmotische Spannung des unter dem Reize des Coffeïns abgesonderten Secrets unter diejenige des Bluts. Wenn das Coffeïn nur durch Erweiterung der Gefässbahnen innerhalb der Niere einer vermehrten Filtration Vorschub leistete, so müsste das Filtrat wenigstens die osmotische Spannung des Blutes haben; die Versuche zeigen aber, dass der eigentlich secretorische Drüsenapparat im Glomerulus thätig gewesen sein muss, weil durch eine einfache Filtration osmotische Druckdifferenzen und Concentrationsänderungen nicht bewirkt werden können.

Für die Erzielung von Salzdiuresen benutzte ich Chlornatrium, von dem v. Limbeck nachgewiesen hat, dass es von allen Salzen am stärksten wirksam ist, offenbar darum, weil es das kleinste

Moleculargewicht hat, also in Lösungen gleicher Gewichtsprocente die Lösungen der übrigen Salze übertrifft. Aus einer Reihe von Versuchen, die R. Kessler[1]) unter Prof. Böhm's Leitung über die Diurese nach Injection von kohlensaurem Natron in die Vene an Katzen ausgeführt hatte, ergab sich, dass die Vermehrung der Harnmenge um so beträchtlicher ausfiel, je concentrirter die injicirte Salzlösung gewesen war; dasselbe wurde auch für essigsaures und schwefelsaures Natrium beobachtet.

Ich fand es am geeignetsten, 10 ccm einer 10 proc. ClNa-Lösung intravenös zu injiciren.

Kaninchenversuch (Thier war vorher reichlich mit Grünfutter gefüttert). Der vor der Injection durch Ausdrücken der Blase entleerte Harn zeigte $\triangle = -1{,}18^0$. Die Injection der 10 ccm wurde auf 25 Minuten ausgedehnt. 10 Minuten nach Beendigung der Injection wurden 25 ccm Harn mit $\triangle = -0{,}72^0$ abgedrückt, nach weiteren $^3/_4$ Stunden 22 ccm Harn mit $\triangle = -0{,}9^0$; jetzt durfte das sehr durstige Thier nach Belieben Wasser trinken, infolge dessen entleerte es nach $2^3/_4$ Stunden 40 ccm Harn mit $\triangle = -0{,}33^0$. Als das Wasser wieder entzogen wurde, nahm in den später entleerten Harnportionen der Werth von $\triangle$ wieder zu: $1{,}0^0$, $1{,}06^0$ und am folgenden Morgen $1{,}46^0 = \triangle$.

Ein zweiter Kaninchenversuch über Salzdiurese, genau wie der erste ausgeführt, ergab, dass $\triangle$, welches vor der Diurese $-1{,}52^0$ war, bei dem in der ersten halben Stunde nach der Injection entleerten Harn auf $-1{,}06^0$ zurückgegangen war. Da diesmal das Thier aber ziemlich trocknes Futter bekommen hatte und auch nach der Injection kein Wasser zu trinken bekam, war der Werth $\triangle$ in dem nach weiteren 2 Stunden nur spärlich entleerten Harn auf $-2{,}58^0$ gewachsen.

Ein dritter Versuch, wie die vorigen ausgeführt, nachdem das Thier vorher reichlich Grünfutter bekommen hatte, ergab für den vor der ClNa-Injection entleerten Harn $\triangle = -1{,}46^0$. In der ersten halben Stunde nach der Injection wurden 31 ccm Harn mit $\triangle = -0{,}96^0$ entleert, in den folgenden $2^1/_2$ Stunden 34 ccm mit $\triangle = -1{,}24^0$.

In diesen Versuchen über Salzdiurese fiel mir besonders auf, dass trotz der Erhöhung der gesammten osmotischen Spannung des Thieres (1 g ClNa auf 1400—1550 g Körpergewicht), welche lebhaften Durst veranlasste, dennoch der in der ersten Zeit nach der Injection entleerte Harn osmotisch verdünnter war, als der kurz zuvor entleerte Harn. Man hätte erwarten sollen, dass der reichlicher secernirte Harn im Gegensatz zur Coffeïndiurese an osmotischer Spannung zugenommen hätte, da die Salzdiurese offenbar den Zweck zu haben schien, das auf den Organismus seiner Quantität nach jedenfalls als Fremdkörper wirkende Salz möglichst bald wieder zu eliminiren.

1) Versuche über die Wirkung einiger Diuretica. Inaug.-Diss. Dorpat 1877.

Das Salzmolecül scheint aber wie das Coffeïnmolecül die Wasser secernirenden Apparate der Niere vorwiegend zur Thätigkeit anzuspornen. Unter dem ersten Einfluss des Salzreizes begeht die Niere eine Wasserverschwendung, welche die osmotische Gesammtspannung des Organismus sogar noch steigern muss. Später tritt allerdings, wenn die Wirkung des Reizes etwas nachgelassen hat, wie besonders bei dem zweiten Versuch über Salzdiurese, wo wegen trockneren Futters der Wasservorrath des Organismus knapp war, die Tendenz der Niere, mit der auszuscheidenden Flüssigkeit haushälterischer umzugehen, deutlich hervor ($\triangle$ wuchs von — 1,06 auf — 2,58°). — Es liegt nahe, das paradoxe Verhalten, dass trotz erhöhter osmotischer Spannung des Gesammtorganismus ein osmotisch verdünnterer Harn als zuvor abgesondert wird, darauf zu beziehen, dass mit einem Male die Menge des Glomerulussecrets zu massig geworden ist und die schmalen Schenkel der Henle'schen Schleifen zu rasch passirt, als dass es durch Resorption in denselben genügend concentrirt werden könnte. Unter dem pharmakologischen Reiz der Diuretica sind die resorbirenden Abschnitte der Niere für die von den Glomerulis angenommene Secretionsgeschwindigkeit functionell insufficient geworden, trotzdem sie vielleicht während der Salzdiurese angestrengt arbeiten; die Länge der resorbirenden Abschnitte ist offenbar nur den in der physiologischen Breite vorkommenden Secretionsgeschwindigkeiten angepasst, für solch ausnahmsweise Anforderungen, wie sie der Organismus während der Salzdiurese im Interesse der Oekonomie seines Wassergehaltes stellen musste, ist die Länge der concentrirenden Abschnitte mit Rücksicht auf ihr Leistungsvermögen in der Zeiteinheit zu kurz.

Nach dem eben Erörterten muss man auch die Möglichkeit offen lassen, ob es nicht Diuretica giebt, welche dadurch die Harnmenge anwachsen lassen, dass sie primär in der Niere die resorbirenden Abschnitte vergiften und lähmen, ohne gleichzeitig die Glomeruli zu reizen. Ob vielleicht bei der Calomeldiurese das Quecksilber seine allererste Wirkung zunächst gerade an den resorbirenden Abschnitten als Lähmung derselben localisirt, wäre praktisch wichtig zu wissen. Da aber nach den Calomelversuchen die Kaninchen meist nach einigen Tagen eingehen, war es mir bei den hiesigen schwierigen Verhältnissen betreffs Thiermaterials nicht möglich, diesbezügliche Untersuchungen zu unternehmen. —

Zusammenfassung der Resultate:

1. Unter den Mitteln, den osmotischen Druck zu messen, giebt es nur indirecte Methoden, welche praktisch ausführbar sind. Unter

diesen hat die Methode der Gefrierpunktsbestimmung vor der Blutkörperchenmethode voraus: erstens den Vorzug allgemeiner Anwendbarkeit; zweitens dass sie viel weniger Versuchsflüssigkeit beansprucht; und drittens, dass das gefrorene Secret zu anderweitigen Prüfungen noch verwendbar ist, da es nicht mit fremden Bestandtheilen verunreinigt wurde, wie dies nothwendig bei der Blutkörpermethode geschieht.

2. Die Wasserausscheidung wird in der Niere durch zwei antagonistische Functionen regulirt; die Grösse der secretorischen im Glomerulus zeigte im Maximum einen osmotischen Secretionsdruck gleich dem Druck einer Wassersäule von 49 Meter Höhe.

Die antagonistische Function der resorptiven Thätigkeit arbeitet mit einer Kraft, die im Maximum den zehnfachen absoluten Werth der secretorischen besitzt.

3. Aus den durch die Gefrierpunktsbestimmung ermittelten Daten lässt sich unter Berücksichtigung der ausgeschiedenen Volumina die von der Niere geleistete osmotische Arbeit in mechanischem Maass, wie oben gezeigt, bestimmen. (Würde man noch die Zeitdauer, deren es zur Bildung des Secrets bedurfte, berücksichtigen, so könnte man diese osmotische Nierenarbeit sogar im C. G. S-System oder nach älterem Maass als Bruchtheil einer Pferdekraft ausdrücken.)

4. Die Diuretica Coffeïn und die Salze wirken direct erregend auf den Wasser secernirenden Apparat in der Niere. Beim Coffeïn sank die osmotische Spannung des Secrets stets unter die des Bluts, ein Beweis für eine wirkliche Drüsenthätigkeit; bei der Salzdiurese kam dies nur dann vor, wenn gleichzeitig das Thier nach Bedarf Wasser trinken konnte (vgl. die erste Salzdiurese mit $\triangle = -0{,}33^0$).

Schliesslich glaube ich, dass die so leicht ausführbare Methode der Gefrierpunktsbestimmung auch vielleicht noch für andere Secretionsvorgänge verwendbar sein dürfte, z. B. vielleicht osmotische Unterschiede zwischen dem dünnflüssigen Chordaspeichel und dem zähen dicken Sympathicusspeichel nachweisen liesse. Ferner würden Gefrierpunktsdifferenzen zwischen dem Blut und dem vorderen Kammerwasser auf eine active Betheiligung lebender Zellen bei der Bildung dieser Flüssigkeit hinweisen. Ich fand für das Kammerwasser aus vom Schlachthause bezogenen Rinderaugen $\triangle = -0{,}60^0$ und $-0{,}61^0$, während das Blut gewöhnlich $\triangle = -0{,}58^0$ und $-0{,}59^0$ zeigte.

Es ist leicht möglich, dass früher bestandene osmotische Differenzen sich schon zum Theil ausgeglichen hatten, als die Objecte im Laboratorium ankamen. Von sonstigen Secreten habe ich noch Galle und Milch untersucht; ich fand in zwei Proben Galle $\triangle = -0{,}54^0$ und $-0{,}56^0$; Kuhmilch ergab ebenfalls die dem Blute naheliegenden Werthe $\triangle = -0{,}57^0$ und $-0{,}55^0$.

Da osmotische Unterschiede zwischen Secret und Blut auch noch sonst im Thierkörper vorkommen werden, bleibt das Anwendungsgebiet der Gefrierpunktsmethode hoffentlich nicht blos auf die physiologischen Zustände der Niere beschränkt, sondern lässt sich auch vielleicht unter geeignet gestellten Versuchsbedingungen auf die pathologischen Zustände dieses Organs und Flüssigkeitsausscheidungen überhaupt ausdehnen.

Tübingen, Physiologisch-chemisches Institut, Juli 1891.

XVII.

Beiträge zur Lehre von den Gehirnpulsationen.

Von

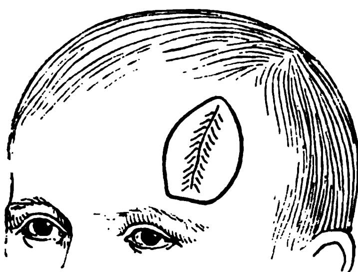
Dr. Alexander Tietze,
Assistent der königl. chirurgischen Klinik in Breslau.

(Mit 5 Abbildungen.)

Im Sommer 1890 hatte ich Gelegenheit, einen kleinen 7jährigen Patienten zu untersuchen, welcher, 1 Jahr vorher vom Herrn Geh. Rath Fischer wegen einer complicirten Sternfractur des Stirnbeins trepanirt, zur angegebenen Zeit folgende Verhältnisse darbot:

Es hatte kein Ersatz von Knochen stattgefunden, vielmehr bestand eine, auch auf der beigegebenen Zeichnung (Fig. 1) markirte, nur von Haut bedeckte, fast ovale, circa 5 cm lange und 3 cm breite Schädellücke auf der Höhe des linken Tuber frontale, über deren Mitte eine 1/2 cm breite Narbe verlief, und in deren ganzem Bereiche man die Pulsationen des Gehirns deutlich wahrnehmen konnte.

Fig. 1.



Diese überaus günstige und nicht gerade häufig wiederkehrende Gelegenheit, die Gehirnbewegungen zu studiren, veranlasste mich, an dem Patienten eine Reihe von Versuchen anzustellen, bei denen ich in Herrn Privatdocent Dr. Hürthle einen äusserst liebenswürdigen Berather fand. Die Resultate unserer Beobachtungen, welche sich theilweise mit denen früherer Autoren decken, theilweise aber auch neue Gesichtspunkte ergeben haben, sei mir im Folgenden wiederzugeben gestattet.

Zu unseren Versuchen, bei denen es also darauf ankam, die Bewegungen des Gehirns unter verschiedenen Bedingungen auf ein Kymographion zu übertragen, wurden drei verschiedene Methoden ver-

wandt, indem wir nämlich die Hirnpulsationen zuerst durch einfache Hebelübertragung, später durch Luft-, und zuletzt ausschliesslich durch Wasserübertragung zeichnen liessen. Im ersteren Falle wurde, wie dies zuerst von V. Bruns geübt, ein Schreibhebel direct auf die pulsirende Stelle aufgesetzt und durch dessen Vermittlung die Curve geschrieben; im anderen Falle stellten wir die Versuche im Princip in gleicher Weise an, wie dies von Mosso[1]) bei seinen ausgedehnten Untersuchungen über die Pulsationen des Gehirns geschehen ist. Es wurde nämlich nach Angabe von Herrn Dr. Hürthle eine von derbem Gummischlauch umrandete Kapsel construirt, welche mittelst Schnallen oder Binden luftdicht am Schädel fixirt werden konnte und den Knochendefect vollständig überdeckte. In den convexen Theil dieses Apparats mündeten zwei Röhren, von denen die eine durch einen gut schliessenden Hahn abgesperrt werden konnte, während die andere, mit einem konischen Endstück versehen, dazu bestimmt war, den Verbindungsschlauch mit dem Gummimanometer von Hürthle zu tragen. Auf die Construction des letzteren ist eine ganz besondere Sorgfalt zu verwenden und genau darauf zu achten, dass die Reibung auf ein minimales Maass beschränkt wird.

Bei der Uebertragung durch Wasser wurde diese Kopfkappe von der einen Röhre aus mit der Flüssigkeit so lange gefüllt, bis in der aus dem anderen Rohre abfliessenden Menge Luftblasen nicht mehr vorhanden waren, und dann der Hahn der zweiten Röhre geschlossen. Unter gleichen Cautelen wurde die Füllung des Manometers vorgenommen, so dass die Einschaltung von Luftblasen in die benutzte Flüssigkeit völlig vermieden wurde.

Was nun den Werth dieser drei Methoden und die vermittelst derselben gewonnenen Resultate anbetrifft, so kann ich mich über die ersten beiden kurz fassen, da einerseits die Ergebnisse der Untersuchungen von denen anderer Autoren, vor allen von denen Mosso's nicht abweichen, und da zweitens beide Methoden, sowohl die Hebel- wie die Luftübertragung, Fehlerquellen enthalten, welche uns schliesslich ganz von der Anwendung derselben absehen liessen.

Es ist nämlich sicher, dass die ausgedehnten Bewegungen, welche man gelegentlich bei Personen mit Schädellücken, bei Trepanationen oder an den Fontanellen der Säuglinge, also bei fehlendem Seitendruck beobachten kann, im intacten Schädel, wo das Gehirn überall von einer incompressiblen Flüssigkeit umgeben ist, nicht stattfinden können; ja man durfte sogar mit Fug und Recht eine Zeit lang an

---

1) Ueber den Blutkreislauf im menschlichen Hirn. Leipzig 1881.

den Bewegungen des Gehirns im intacten Schädel überhaupt zweifeln, bis man die Grundbedingung der Hirnbewegungen in der durch Ausweichen der Ligg. intervertebral. ermöglichten Verdrängung des Liquor cerebrospinalis erkannt hatte. Nun ist es klar, dass man im Experiment möglichst natürliche Verhältnisse nachzuahmen hat, eine Forderung, welche aber durch Hebel- und Luftübertragung keinesfalls erfüllt wird, da durch dieselben einfach die Hirnbewegungen registrirt werden, ohne Rücksicht darauf, dass dieselben unter abnormen Bedingungen entstanden sind.

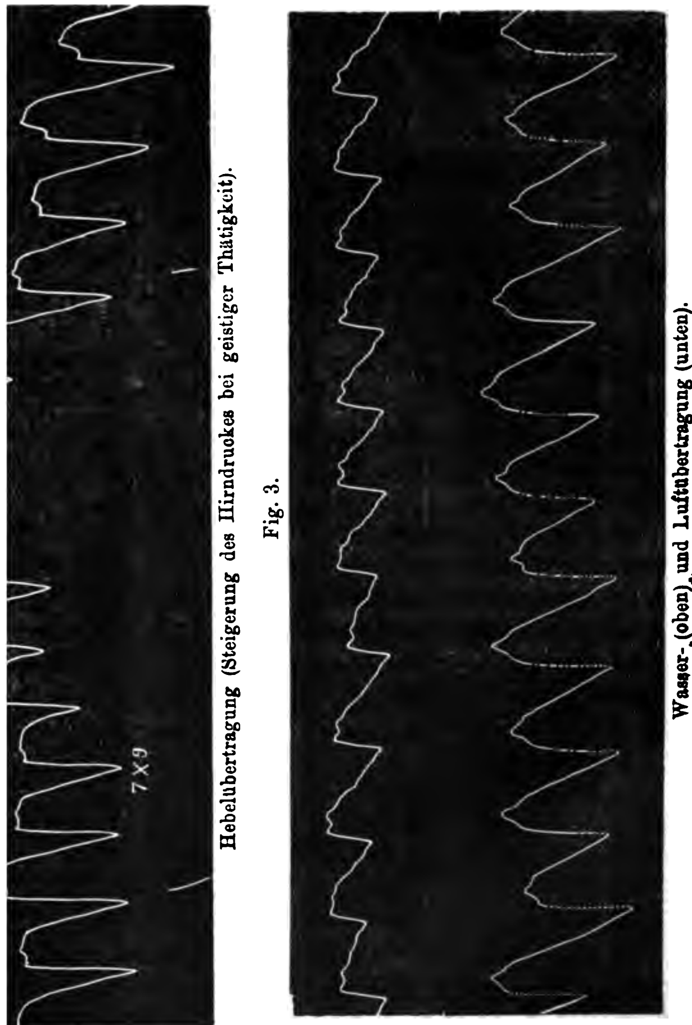
Im Gegensatz dazu werden bei der von uns geübten Wasserübertragung insofern annähernd natürliche Verhältnisse geschaffen, als sich hierbei die Hirnmasse ebenso wie im Schädel selbst unter einem allseitigen gleichmässigen Drucke befindet: nur an einer Stelle kann ein Ausweichen der Flüssigkeit stattfinden, nämlich an der Gummimembran der Trommel, welche bei einem Durchmesser von 7 mm eine Excursionsweite von $^1/_4$ mm gestattet, was einem Uebertreten von circa 2 cmm Flüssigkeit in die Trommel entspricht. Die ganze Anordnung lässt sich daher mit dem kleinen Trepanloch vergleichen, welches man zur Registrirung der Hirnpulsationen in den Schädel bohren würde, und jedenfalls ist sicher, dass auf diese Weise nahezu vollkommene Versuchsbedingungen geschaffen werden.

Ein Blick auf die folgenden 3 Curven, welche mit Hebel-, Luft- und Wasserübertragung gezeichnet sind, lehrt, wie verschieden dieselben je nach der Art der angewandten Methode ausfallen; indessen dürfen wir nach dem eben Gesagten keinen Anstand nehmen, in der durch die Wasserübertragung gewonnenen die normale Gehirnpulscurve zu erblicken, und glauben, dass man auch bei späteren Untersuchungen der Hirnbewegungen dieser Methode nicht wird entrathen können (s. Fig. 2 u. 3).

Schon bei der blossen Betrachtung dieser Curven fällt ihre Aehnlichkeit mit denjenigen der grösseren Arterien auf, eine Thatsache, welche um vieles deutlicher hervortrat, als wir die Pulsationen des Gehirns gleichzeitig mit denen der Carotis aufzeichnen liessen.

Hier wie dort sehen wir auf dem allmählich abfallenden katakroten Theile der Curve eine Anzahl von Erhebungen, welche, jedesmal in typischer Weise wiederkehrend, wenn auch bei dem Carotidenpulse deutlicher ausgesprochen, so doch auch im Bilde des Hirnpulses zu erkennen sind; in beiden Fällen ferner zeigt auch der anakrote Theil dasselbe Verhalten, indem er in gleicher Weise steil bis zum Gipfel der Curve ansteigt, ohne eine secundäre Erhebung zu zeigen.

n wir nun drittens Gehirn- und Carotidenpuls gleichzeitig chnell rotirenden Trommel registriren, wobei wir die Einafen, dass vermittelst eines Pfeil'schen Chronographen, in mkreis eine durch Luftantrieb bewegte Stimmgabel einge-



Hebelübertragung (Steigerung des Hirndruckes bei geistiger Thätigkeit).

Fig. 3.

Wasser- (oben) und Luftübertragung (unten).

r, hundertstel Secunden aufgezeichnet wurden, so konnten es Fig. 5 lehrt, auf der nun entstehenden Curve die Dauer lnen Bewegungsphase bequem durch Messung bestimmen, ab sich, dass die Erhebungen des Hirnpulses um ?/100 Se-



Fig. 4.

Gehirn- (oben) und Carotidenpuls (unten).

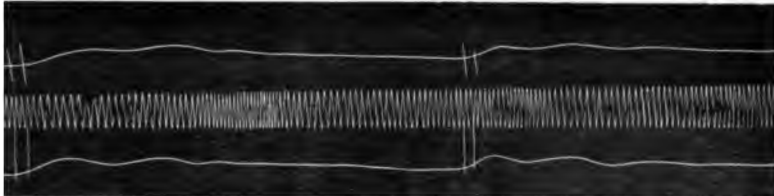
cunden später eintraten, als diejenigen des Carotidenpulses. Daraus ergiebt sich Folgendes: Konnte man schon nach dem ersten Eindruck von dem Bilde des Hirnpulses dessen arteriellen Ursprung vermuthen, so wird diese Annahme durch den letzten Befund völlig bestätigt. Schätzt man nämlich die Entfernung der Carotis in der Höhe des oberen Schildknorpelrandes, wo wir bei unserem Knaben die Pelotte ansetzten, bis zur Schädelhöhle bei demselben annähernd auf 15 cm, so würde, falls die Hirnpulsationen arteriellen Ursprungs wären, bei einer Verspätung des Hirnpulses gegenüber dem Pulse in der Carotis um 2/100 Secunden die Schnelligkeit des Pulses in einer Secunde 7,5 m betragen: das ist in der That aber die bisher angenommene mittlere Pulsgeschwindigkeit, und es unterliegt keinem Zweifel mehr, dass die Gehirnbewegungen ihren Ursprung den von der Carotis aus fortgeleiteten Pulswellen verdanken.

Es ist diese Thatsache von grosser Wichtigkeit; denn bekanntlich hat man eine Zeit lang die Entstehung der Hirnpulsationen von dem verschiedenen Füllungszustande der Hirn- und Schädelvenen, also im Wesentlichen von respiratorischen Schwankungen abhängig machen wollen; und wenn dem auch bereits wiederholt auf das Entschiedenste widersprochen worden ist, so hat doch, wie ich glaube, bisher der exacte Nachweis für die arterielle Natur der Gehirnpulsationen noch ausgestanden.

Nun hat man ferner die Hirnpulsationen insofern in Verbindung mit dem Arteriensystem gebracht, als man dieselben von den Pulsationen der Arterien-

mme an der Hirnbasis ableiten wollte. Ganz abgesehen aber da-
ı, ob die Beobachtung von Mosso richtig oder stichhaltig ist,
s dieselben auch bei stark geneigtem Haupte, also auch in einer
ge fortdauern, in welcher das Hirn gar nicht mehr auf diesen

Fig. 5.



Gehirn- (oben) und Carotidenpuls bei Registrirung von ${}^{1}/_{100}$ Secunden.

erien lastet, so scheint mir die genannte Behauptung dadurch hin-
ig, dass das Kaliber der fraglichen Gefässe viel zu klein ist, als
s sie wirklich im Stande sein könnten, die gesammte Hirnmasse
pulsatorische Schwankungen zu versetzen; es ist vielmehr anzu-
men, dass es die in der Hirnsubstanz selbst vertheilten Arterien
l, welche die in Rede stehenden Bewegungen hervorrufen.

Ich betrachte den eben geführten Nachweis des arteriellen Ur-
ıngs der Hirnpulsationen als das Hauptergebniss der von mir unter
rn Dr. Hürthle's Leitung angestellten Versuche und verzichte
auf, über die übrigen zu berichten, welche sich auf die Unter-
hung des Einflusses der psychischen Thätigkeit, der Respiration
gewisser Muskelbewegungen bezogen; ich müsste hierbei in der
ıt dasjenige wiederholen, was bereits Mosso in weit umfassen-
er Weise untersucht und beschrieben hat; ich will nur hier noch
nal die bereits von Mosso gefundene Thatsache besonders her-
heben, dass wir bei jeder Art geistiger Thätigkeit, beim Lesen,
hnen, Singen, Declamiren u. s. w., die Pulscurve des Gehirns sich
er Umständen weit über ihr bisheriges Niveau erheben sahen
. Fig. 1), was mit einer Volumzunahme des Gehirns gleichbe-
tend war. Am zwanglosesten wird dieselbe erklärt durch einen
nehrten Blutzufluss zum Gehirn während des Actes der geistigen
ıtigkeit, d. h. durch eine stärkere Füllung, beziehungsweise Er-
terung der Hirnarterien, so dass wir hier ein Analogon zu den
ulationsverhältnissen anderer thätiger Organe haben würden, bei
en die Erweiterung der Arterien im Zustande der Action experi-
ıtell festgestellt ist.

Anhangsweise will ich zu dem Obigen noch bemerken, dass am 7. November 1891 bei dem kleinen Patienten vom Herrn Geh. Rath Prof. Dr. Mikulicz die Schliessung des Schädeldefectes nach der zuerst von König erprobten Methode unternommen und mit vollkommenem Erfolge durchgeführt worden ist. Nähere Details bleiben einer anderweitigen Publication vorbehalten.

Am Schlusse der Arbeit beehre ich mich Herrn Geh. Rath Prof. Dr. Heidenhain für die gütige Erlaubniss, im physiologischen Institute arbeiten zu dürfen, sowie Herrn Dr. Hürthle für seine überaus freundliche Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

XVIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

94. Pikrotoxin und Coriamyrtin als Collapsmittel.

Von

Dr. M. Köppen,
Privatdocent in Berlin.

Collaps ist ein in der Praxis viel gebrauchter Ausdruck für eine Reihe von Zuständen, bei denen wir ein gleichartiges Behandlungsverfahren einschlagen und zu Erregungsmitteln greifen. Es dürfte aber eine schwierige, nicht ganz lösbare Aufgabe sein, sowohl ein bestimmtes klinisches Bild von den Symptomen zu geben, die wir bei den Collapszuständen beobachten, als auch für jeden einzelnen Fall zu bestimmen, unter welchen Umständen der Collaps zu Stande gekommen, oder welche Erklärung für die Entstehung desselben gegeben werden müsste.

In dem klinischen Bilde sind nur zwei Factoren besonders wichtig, nämlich Störungen in der Blutversorgung der Organe Seitens der Herzthätigkeit, und Störungen in der Athmung. Ersteres ist ein unerlässliches Vorkommniss, wenn man von Collaps sprechen will. Das zweite ist wenigstens in den meisten Fällen von Collaps vorhanden. Die Ursachen dieser beiden Störungen können sehr mannigfaltig sein. In vielen Fällen aber haben wir dieselben in den Centren der Athem- und Gefässbewegung selbst zu suchen. Dies gilt sowohl für diejenigen Fälle, die wir allgemein Collaps nennen, als auch für diejenigen, die wir mit dem besonderen Namen Shok belegen, und bei denen es sich um eine traumatisch auf nervösem Wege zu Stande gekommene plötzliche Schädigung jener Centren handelt.

In solchen Zuständen werden wir uns von Mitteln Erfolg versprechen, die auf die lebenswichtigen Centren erregend einwirken, und würden damit direct die Ursache des Zustandes treffen. Aber auch in anderen Zuständen, in denen die Störung der Athmung und

Herzthätigkeit nicht von einer Schwäche der nervösen Centren selbst abzuleiten ist, wäre eine günstige Beeinflussung vom Centrum aus denkbar. Wir bekämpfen dann nicht die Ursache, aber haben doch eine Angriffswaffe gegen das Symptom.

Ich habe nun das Pikrotoxin und Coriamyrtin in Rücksicht auf ihre erregende Wirkung für die Centren der Medulla oblongata näher geprüft, und zwar in Versuchen, die zunächst das Ziel verfolgten, den erregenden Einfluss jener Mittel auf künstlich hervorgerufene Schlafzustände zu studiren, und die erst weiterhin praktische Fragen ins Auge fassten.

Von den vorhandenen Schlafmitteln wurden angewandt das Chloral, Urethran, Paraldehyd und Amylenhydrat, und endlich wurden auch Versuche mit Chloroform und Kohlensäure angestellt.

Die in der Literatur vorhandenen Beschreibungen der Schlafmittelwirkung glaube ich durch die folgende Aufzählung der Symptome vervollständigen zu können. Als Typus wähle ich die Chloralwirkung. Ich bespreche erst die Ergebnisse der Beobachtung ohne besondere Hülfsmittel, dann die am Ludwig'schen Kymographion. Ich unterscheide 5 Stadien der Chloralwirkung.

1. Incoordination der Bewegungen. Beim Versuche, zu laufen, schwankt das Thier, fällt um, richtet sich aber wieder auf. Geringere Spontaneität als sonst und geringere Reaction auf Geräusche, Anblick von Menschen u. s. w., also auf psychische Eindrücke. Der Filehne'sche Reflex ist aufgehoben. Betheiligt ist das Grosshirn. Ferner diejenigen Centren, welche die Coordination der Bewegungen ermöglichen; dazu gehören Mittelhirn, Kleinhirn und Medulla oblongata. Die Erscheinungen der Incoordination gleichen vollkommen denen, die man bei Alkoholwirkung auf Thiere beobachtet. Die Aufhebung des Filehne'schen Reflexes beweist eine Betheiligung der Medulla oblongata.

2. Die Lähmung des Grosshirns wird vollständiger, ebenso die der Coordinationscentren. Das Thier ist unfähig, aufzusitzen, und bleibt auf der Seite am Boden liegen. Der Corneareflex wird schwach. Die Athmung wird langsamer und verliert die Unregelmässigkeit; der Herzschlag ist verlangsamt. Beim Ziehen an den Extremitäten ist die Gegenbewegung schwächer. Man kann die Extremitäten vom Körper fortbewegen, ohne dass sie angezogen werden. Die Hautreflexe sind dagegen stärker, und bei allen pathischen Reizen zeigt das Thier eine lebhaftere Reaction, als vor der Einwirkung des Schlafmittels. Beim Kneifen des Schwanzes oder der Ohren zappelt es lebhaft und richtet sich für kurze Zeit aus seiner liegenden Stellung

auf. An dieser Steigerung der Reflexe nimmt auch theil ein Reflex, dessen Beobachtung bei der Schlafmittelwirkung wichtig, und den ich kurz Schnauzhaarreflex nennen will. Wenn man die Gegend um die Augen herum reizt, entweder so, als ob man den Filehne'schen Reflex erzeugen wollte, mit leichtem Reiben, oder die Gegend beklopft, so richten sich die Schnauzhaare des Thieres auf. Die sensible Bahn dieses Reflexes ist der Trigeminus, die motorische der Facialis, das Centrum liegt also in der Medulla oblongata. Im zweiten Stadium haben wir somit Erscheinungen, die auf Lähmungszustände des Grosshirns, Mittelhirns, Kleinhirns, gewisser Theile der Medulla oblongata und des Rückenmarks hindeuten. Für die Betheiligung des letzteren spricht die abgeschwächte Gegenbewegung bei Ziehen an den Extremitäten.

3. Athmung und Herzschlag werden noch langsamer. Der Cornea-reflex ist nur noch spurweise vorhanden. Der Schnauzhaarreflex ist stark, Ziehen an den Extremitäten ruft keine Gegencontraction hervor. Die Reaction auf pathische Reize ist abgeschwächt. Jetzt beobachtet man zuweilen nach einem starken pathischen Reize ein verspätet eintretendes, aber längere Zeit fortdauerndes Schreien. In diesem Stadium beobachtet man auch zuweilen Nystagmus und eine vermehrte Peristaltik.

4. Der Corneareflex ist ganz aufgehoben, der Schnauzhaarreflex ist erhalten. Die Athmung ist sehr langsam, und es fällt auf, dass bei der Inspiration die Bauchgegend, bei der Exspiration die obere Brustwand hervortritt, während bei der gewöhnlichen Athmung des Kaninchens nur eine Hebung und Senkung der Flanke zu sehen ist.

5. Stadium unmittelbarer Todesgefahr; der Schnauzhaarreflex fällt als letzter Reflex fort. Die durch Chloral hervorgerufene Blutdruckerniedrigung, welche am Kymographion beobachtet wird, tritt mit den Erscheinungen, die wir im 3. Stadium nach intrastomachalen oder subcutanen Gaben beobachteten, gleichzeitig ein.

Bei intravenösen Gaben einer 20 proc. Chlorallösung folgt gleich im Anfang die Blutdruckerniedrigung. Hierbei ist auch noch Folgendes zu beobachten: Die Blutdruckcurve eines normalen Thieres ist öfters sehr unregelmässig. Plötzliches Sinken und Steigen wird beobachtet auf Geräusche, Berührung, Erschütterung des Tisches und oft ohne dass wir eine bestimmte Ursache nachweisen können. Nach der Einspritzung von Chloral bleiben die Reize ohne Wirkung, die auf psychischem Wege einwirken. Tactile und pathische Reize, wozu auch noch starke Geräusche in der Nähe gehören, und die Einspritzung selbst wirken aber auch noch auf den Blutdruck im zweiten

Stadium. Auf solchen Reiz tritt eine anfängliche Blutdruckerniedrigung und spätere Erhöhung oder unmittelbare Erhöhung ein.

Ganz allein der besonderen Art der Wirkung bei intravenöser Application ist endlich eine oft beobachtete Vermehrung der Pulsfrequenz im ersten Stadium zuzuschreiben, und eine Irregularität der Curve, die durch einen beständigen Wechsel in der Pulsexcursion hervorgebracht ist. Ich habe sie so häufig gesehen, dass ich die Täuschung durch Quecksilberschwankungen ausschliessen kann. Die anfängliche Beschleunigung und die Irregularität erkläre ich mir als unmittelbare Herzwirkung. Diese Contactwirkung des Chlorals auf das Herz führt bei intravenösen Gaben häufig den Tod durch Herzlähmung herbei, wenn man nicht sehr langsam mit der Application vorgeht. Später ist bei dieser Wirkungsweise auch noch ein plötzlicher Athemstillstand zu befürchten. Bekanntlich kann man nach Vermeidung der beschriebenen Gefahren das Thier lange im vierten Stadium erhalten, besonders wenn man eine zu starke Abkühlung des Thieres verhindert. Zum Tode kommt es dann nur sehr allmählich durch allgemeine Erschöpfung, ohne dass man die Einwirkung des Chlorals auf ein besonderes Organ anschuldigen müsste.

Urethan, Paraldehyd und Amylenhydrat wirken in derselben Weise wie Chloral, nur dass die Beeinträchtigung von Gefäss- und Athemcentrum erst im vierten Stadium bemerkbar ist. Abgesehen von den Schlussfolgerungen, die man aus einer Blutdruckerhöhung ziehen könnte, halte ich es für unmöglich, aus dem Zustand des Thieres das angewandte Mittel zu erkennen. Urethanthiere werden nur durch ihre häufige Urinentleerung auffallen.

Gelegentlich, seltener im zweiten Stadium, häufig kurz vor dem Erwachen, kommt es bei allen Mitteln, besonders aber beim Amylenhydrat und Paraldehyd, zu einem Tremor der Skeletmuskeln, ganz so wie man ihn fast regelmässig bei der Alkoholwirkung beobachtet. Derselbe kommt spontan und ist auch auszulösen durch tactilen Reiz. Man kann ihn sofort durch einen pathischen Reiz unterbrechen, z. B. durch Kneifen der Ohren. Wenn er kurz vor dem Erwachen eintritt, wird er wohl durch die starke Abkühlung des Thieres in der Seitenlage erklärt werden müssen.

Nach intrastomachaler Amylenhydratgabe beobachtete ich einmal bei einem Thiere eine bedeutende Vermehrung der Athemfrequenz und eine Füllung der Ohrgefässe. Nach demselben Mittel sah ich bei einem anderen Thier, welches schon die Seitenlage eingenommen hatte, fortwährendes Herumwälzen und Bewegungen in den Extremitäten.

Wenn bei Thieren die Wirkung der Schlafmittel nachlässt, so hen sie die beschriebenen Stadien in umgekehrter Reihenfolge :h. Sehr lange bleibt die Incoordination der Bewegungen bestehen. der Beobachtung, wie ich sie in den 5 Stadien zu schildern verıte, geht hervor, dass die narkotische Wirkung sich sehr bald auf ganze Centralnervensystem erstreckt und auch das Rückenmark ıeiligt, wenn in Gehirn und Medulla oblongata noch nicht die e Wirkung eingetreten ist. Centren verschiedenster Theile wergleichzeitig, nicht nach einander von einer Functionsschwäche iffen.

Die beiden ersten Stadien sind dem normalen Schlaf vergleich- Das Kaninchen giebt zwar, so weit ich das ermitteln konnte, natürlichen Schlaf niemals seine kauernde Haltung auf und legt auf die Seite, aber der Hund hat schon eine besondere Schlaflung — er liegt in sich eingerollt —, und der Mensch verändert ständig seine gewöhnliche Haltung. Nachlass im gewöhnlichen keltonus ist also auch noch ein Charakteristicum des natürlichen lafes. Eigenthümlich ist nur dem künstlichen Schlaf die das Erhen so lange überdauernde Coordinationsstörung, doch ist diee bis zu einem Grade auch bei einzelnen Individuen zu beobten, die beim Erwachen noch nicht vollständig ihre Bewegungen errschen, giebt also kein Recht, den künstlichen Schlaf von dem ırlichen grundsätzlich zu unterscheiden.

I. Versuche mit Pikrotoxin.

Ich verfolgte nun die Frage, ob wir den Lähmungszustand, den Schlafmittel im Centralnervensystem hervorruft, durch die errede Wirkung des Pikrotoxin aufheben können, d. h. ob es gelingt, schlafendes Thier durch eine Pikrotoxineinspritzung zu erwecken. ächst wurde Thieren, die Chloral, Urethan, Amylenhydrat oder aldehyd bekommen hatten, subcutan Pikrotoxin eingespritzt. Ich die zahlreichen Versuche, die mit wechselnden Dosenverhälten angestellt wurden, nicht eingehend behandeln. Ihre Ergebe waren zweifelhafter Natur und hatten nur dadurch Bedeutung, s sie uns dann Anhaltspunkte für weitere Versuche boten. Es ge; mir nicht, Thiere unter Schlafmittelwirkung dauernd zu erwecken. vorübergehendes Aufwachen des Thieres unmittelbar nach der spritzung konnte auf Rechnung des Hautreizes gesetzt werden. :h grösseren Dosen, 3 mg und darüber, stellten sich eigenthüme Bewegungen bei den Thieren ein: abnorme Haltung des Kopfes h hinten, Tremor, Bewegungen in den Extremitäten, meist leichte

Krampferscheinungen. Bei chloralisirten Thieren schien der Schlafzustand abgekürzt zu werden, und die Athmung wurde häufig beschleunigt.

Die letzten Beobachtungen wiesen auf eine Prüfung des Antagonismus zwischen Chloral und Pikrotoxin mittelst Blutdruckversuchen hin mit intravenöser Application beider Mittel.

Bei diesen Versuchen, von denen ich drei als Beispiel folgen lasse, stellte sich heraus, dass Pikrotoxin im Stande ist, den Blutdruck zu erhöhen, und zwar um ein beträchtliches Maass: 44 mm, 50 mm, 28 mm. Nur darf der Blutdruck noch nicht zu tief gesunken sein. In diesem Falle gelingt es nur manchmal, ein Steigen durch Pikrotoxin herbeizuführen. Die Blutdrucksteigerung nach Pikrotoxin kommt innerhalb 3 Minuten zu Stande und hält längere Zeit an. Gleichzeitig mit dem Steigen des Blutdruckes nimmt die Athemfrequenz zu. An Athemcurven, die mit Hülfe der Marey'schen Trommel gewonnen wurden, liess sich auch eine Vertiefung der Athmung nachweisen. Bemerkenswerth sind noch die Aenderungen des Pulses durch Pikrotoxin bei chloralisirten Thieren. Derselbe ist anfangs oft beschleunigt, dann unregelmässig und zuletzt verlangsamt. Die Unregelmässigkeit besteht darin, dass er bald langsamer, bald schneller ist; in ersterem Falle sinkt der Blutdruck, in letzterem steigt er. Wenn das Pikrotoxin längere Zeit eingewirkt hat, erfolgen auch periodische Herzstillstände mit tiefem Sinken des Blutdrucks. Wie schon Crichton Browne[1]) fand, hält das Chloralhydrat den Ausbruch von Pikrotoxinkrämpfen zurück. Intravenöse Gaben von 3 mg Pikrotoxin und darüber gingen bei Thieren, die stark chloralisirt waren, ohne Krämpfe vorüber. So, um ein Beispiel anzuführen, blieb bei einem Thier, das 2,6 Chloral bekommen hatte, bei einer Gabe von 6 mg Pikrotoxin der Krampfanfall aus. Ausgebrochene Krämpfe konnten durch kleine Chloraldosen sofort unterdrückt werden. Nach der Eingabe von Pikrotoxin kehrten die durch Chloral aufgehobenen Reflexe nicht wieder zurück; die noch vorhandenen pathischen Reflexe nahmen ab. Eine Erregung des Thieres, die sich durch spontane Bewegungen kundgegeben hatte, wurde auch bei diesen Versuchen nicht beobachtet.

Versuche am Kymographion.

1. Versuch, Kaninchen. Die Athmung wird mit der Marey'schen Trommel aufgezeichnet.

4 h. 1 g Chloral in 20 proc. Lösung per os.

1) The British medical Journal. March, April 1875.

		Athmung in der Min.	Puls	Druckhöhe in mm
5 h. 21 m.	Beginn des Blutdruckversuchs . . .	40	256	118
5 h. 27 m.	Beginn der ersten Spritze Chloral intravenös 0,4 g in 20 proc. Lösung	—	—	—
5 h. 35 m.	Unregelmässigkeit der Curve . . .	—	264	106
5 h. 42 m.	Erste Spritze ganz eingespritzt . .	—	—	—
5 h. 45 m.	Zweite Spritze Chloral (0,4 g) . .	—	—	—
6 h. — m.		36	150	66
6 h. 2 m.		—	150	64
6 h. 3 m.	3 mg Pikrotoxin intravenös	—	—	—
6 h. 4 m.	Puls mit kleiner Excursion	40	258	72
6 h. 5 m.	Puls abwechselnd langsam, hoch und schnell klein	42	150	75
6 h. 6 m.	2/3 mg Pikrotoxin	—	—	—
6 h. 9 m.	Puls hoch	42	126	83
6 h. 10 m.	Puls klein	—	—	89
6 h. 11 m.	2/3 mg Pikrotoxin	—	—	—
6 h. 12 m.	Puls klein	48	240	94
6 h. 16 m.	Puls klein	48	254	95
6 h. 19 m.	2/3 mg Pikrotoxin	—	—	—
6 h. 22 m.	Puls unregelmässig, schwer zu zählen	60	—	103
6 h. 26 m.		60	284	110
6 h. 27 m.	Puls sehr unregelmässig	—	—	—
6 h. 28 m.	Puls klein, Athmung unregelmässig	66	276	110
6 h. 30 m.	Zuckungen, dann Sinken des Blutdrucks	—	—	74
6 h. 34 m.	Zuckungen wieder aufgehört . . .	—	—	88
6 h. 37 m.	Zuckungen	—	—	—
6 h. 38 m.	Beginn von Chloraleinspritzung, Aufhören der Zuckungen	—	—	—
6 h. 45 m.	0,4 Chloral bis jetzt	36	126	56
6 h. 47 m.		30	140	51
6 h. 48 m.	3 mg Pikrotoxin	36	126	43
6 h. 49 m.	3 mg Pikrotoxin	—	—	—
6 h. 51 m.	3 mg Pikrotoxin	—	—	—
6 h. 53 m.		42	180	40
6 h. 57 m.	3 mg Pikrotoxin	—	—	—
6 h. 59 m.	Zuckungen	—	—	—
7 h. 1 m.		54	198	60

Nachdem noch einmal Chloral wieder eine Herabsetzung des Blutdrucks herbeigeführt hat, wird der Versuch um 7 h. 10 m. beendet. Krämpfe waren nicht mehr aufgetreten. Das Thier lebte und wurde durch Chloroform getödtet.

2. Versuch. Kaninchen.

		Puls	Blutdruck
3 h. 40 m.	Chloral intravenös	—	—
3 h. 42 m.		318	83
3 h. 58 m.		306	33

		Puls	Blutdruck
4 h. 4 m.		306	33
4 h. 5 m.	5 mg Pikrotoxin intravenös	—	—
4 h. 25 m.	Puls klein	260	65
4 h. 29 m.	Curve unregelmässig	—	—
4 h. 40 m.	Beide Vagi durchschnitten	—	—
4 h. 52 m.	Curve sehr unregelmässig, Puls deswegen nicht zu zählen	—	83
4 h. 53 m.	1,0 Chloral intravenös	—	—
5 h. 9 m.		290	21
5 h. 10 m.	1 1/4 mg Pikrotoxin	—	—
5 h. 15 m.	1 1/4 mg Pikrotoxin	—	26
5 h. 47 m.		—	28
5 h. 50 m.	1 1/4 mg Pikrotoxin	—	35
5 h. 57 m.	1 1/4 mg Pikrotoxin	—	—
6 h. 17 m.	1 1/4 mg Pikrotoxin	—	46
6 h. 22 m.	1 1/4 mg Pikrotoxin	276	49
6 h. 30 m.	Unregelmässigkeit der Curve	—	57
6 h. 41 m.	Langsamer hoher Puls	—	67
6 h. 42 m.	1 1/4 mg Pikrotoxin	—	—
6 h. 47 m.	1 1/4 mg Pikrotoxin. Sehr unregelmässige Curve	—	73
6 h. 48 m.	Wieder Chloral, darauf Sinken des Blutdrucks. Zuckungen waren nicht eingetreten.		

3. Versuch. Kaninchen.

2 h. 30 m.		240	116
2 h. 40 m.	Beginnende Chloraleinspritzung	—	—
2 h. 48 m.	Unregelmässige Curve	—	—
2 h. 56 m.	0,4 Chloral eingespritzt. Kein Cornea-reflex	—	—
3 h. — m.	0,4 Chloral eingespritzt	—	—
3 h. 1 m.		300	79
3 h. 15 m.	Bis jetzt im Ganzen 1,6 Chloral eingespritzt. Künstl. Athmung nothwendig	—	—
3 h. 24 m.	Noch 0,4 Chloral eingespritzt	—	—
4 h. 10 m.	Im Ganzen jetzt 2,4 Chloral, künstliche Athmung	210	28
5 h. 14 m.	Beginnende Pikrotoxineinspritzung . . .	80	40
5 h. 59 m.		—	46
6 h. — m.	Im Ganzen 1,5 Pikrotoxin eingespritzt	—	74
6 h. 10 m.	Pikrotoxinkrampf. Thier getödtet . . .	—	—

4. Versuch. Kaninchen. Die Athmung wird mit der Marey'schen Trommel aufgezeichnet.

		Athmung	Puls	Druck
5 h. 3 m.		132	268	108
5 h. 15 m.	Beginn der Chloraleinspritzung . .	—	—	—
5 h. 17 m.		72	264	100

		Athmung	Puls	Druck
h. 25 m.	Erste Spritze 0,4 zu Ende, schon unregelmässige Curve	—	—	—
h. 26 m.	Zweite Spritze begonnen	—	—	—
h. 27 m.		44	308	65
h. 29 m.	Zweite Spritze 0,4 zu Ende	36	316	63
h. 30 m.	3 mg Pikrotoxin	—	—	—
h. 33 m.		36	306	77
h. 35 m.		42	314	88
h. 39 m.	Unregelmässige Curve	—	—	—
h. 52 m.		56	292	78
h. 55 m.	Bald langsamer, bald schneller Puls	—	—	—
h. 57 m.	1,2 mg Pikrotoxin	—	—	—
h. — m.	Athmung unregelmässig, hoher Puls (Vaguspuls)	56	128	89
h. 2 m.	0,8 mg Pikrotoxin	—	—	—
h. 14 m.	Pulscurve unregelmässig, Puls deswegen nicht zählbar	66	—	91
h. 15 m.	Beide Vagi durchschnitten	—	—	—
h. 17 m.	Zuckungen	—	—	—
h. 18 m.	Chloraleinspritzung begonnen. Keine Zuckungen mehr	—	—	—
h. 27 m.	Künstliche Athmung	—	—	—
h. 32 m.	0,8 Chloral eingespritzt	—	—	—
h. 35 m.		—	—	27

Nochmalige Einspritzung von 1,8 cg Pikrotoxin führt keine Druck-
eigerung mehr herbei.

Bei der Aehnlichkeit der Chloroform- und Chloralwirkung war erwarten, dass Pikrotoxin bei chloroformirten Thieren ebenfalls n Blutdruck erhöhen würde, was die Versuche bestätigten. Um ie möglichst gleichmässige Wirkung des Chloroforms bei diesen rsuchen zu haben, wurde in einiger Entfernung von der Tracheal-nüle ein mit Chloroform getränkter Wattebausch angebracht; die i gleichzeitiger Chloral- und Pikrotoxinwirkung beobachtete Un-gelmässigkeit der Curve fehlte nicht. Die schon bekannte krampf-fhebende Wirkung des Chloroforms macht sich auch hier geltend. wie man aber mit dem Chloroform aufhört, löst das eingespritzte krotoxin sofort Krämpfe aus.

In Urethan-, Paraldehyd- und Amylenhydratnarkose ist es eben-ls möglich, durch Pikrotoxin auf den Blutdruck und die Athem-quenz hinzuwirken; nur sind die Wirkungen nicht so stark, weil Druck nicht so viel unter die normale Höhe gebracht ist. Jene regelmässigkeit der Curve, die bei chloralisirten Thieren nach krotoxingaben als Folgen einer Gefässwirkung eintraten, entwickelt h nicht. Die letztbesprochenen Mittel sind ebenso im Stande, die

Krämpfe zurückzuhalten. Wenn man bei demselben Thier grosse Schlafmitteldosen und grosse Pikrotoxindosen verabfolgt, so bleibt das Thier am Leben, während jede Dose für sich den Tod zur Folge gehabt hätte. Ich führe als Beispiel 3 Versuche an.

4 ccm Paraldehyd subcutan und 6 mg Pikrotoxin intravenös wurden gut vertragen, obwohl mit dem Thier ein Blutdruckversuch gemacht worden war. 5 ccm Paraldehyd und 6 mg Pikrotoxin subcutan wurden verabfolgt, ohne dass das Thier nach Ablauf des Betäubungszustandes weitere Schädigung zeigte. Nach 5 ccm Amylenhydrat und 9 mg Pikrotoxin blieb eine Schwäche, besonders der Vorderbeine, zurück, und das Thier starb am dritten Tage nachher, aber deutliche Krämpfe kamen trotz der grossen Pikrotoxingabe nicht zur Beobachtung.

5. Versuch. Kaninchen hat subcutan nach und nach 4 ccm Paraldehyd bekommen. Die erste Dose 4 h. 33 m.

		Athem-frequenz	Puls-zahl	Druck-höhe
4 h. 33 m.		—	—	102
5 h. 45 m.	Corneareflex sehr schwach	44	234	77
5 h. 48 m.		—	—	82
5 h. 49 m.	3 mg Pikrotoxin intravenös	44	222	80
5 h. 50 m.		48	—	93
5 h. 52 m.		48	210	98
6 h. 3 m.		48	240	90
6 h. 14 m.	3 mg Pikrotoxin	—	—	99
6 h. 16 m.		44	—	100
6 h. 17 m.		52	230	103

Sehr schwache Reaction auf Schwanzkneifen. Um 6 h. 31 m. wird das Thier aus dem Apparat losgemacht, nachdem die Arterie unterbunden und die Wunden zugenäht sind. 7 h. A 4 X 16, das Thier wird darauf in einen geheizten Käfig gelegt, 7 h. 15 m. A 4 X 17. Es reagirt auf Kneifen lebhaft. Am nächsten Tage ist es noch schwach, gleitet beim Laufen aus, zittert bei Bewegungen, frisst nicht. Am nächsten Tage ist es ganz munter und frisst.

6. Versuch. Grosses Kaninchen.

4 h. 5 m. 4 ccm Amylenhydrat subcutan.
4 h. 9 m. 1 ccm Amylenhydrat.
4 h. 25 m. Liegt auf der Seite. Corneareflex erhalten. Reaction auf Kneifen. A 4 X 12.
5 h. 11 m. A 4 X 8. 9 mg Pikrotoxin subcutan.
5 h. 35 m. A 4 X 11.
5 h. 53 $^1/_2$ m. A X 13. Zittern der Schnauzhaare, Bewegung der Beine.
6 h. 29 m. A 4 X 9. Kopf nach hinten gehalten.
6 h. 59 m. Keine Bewegungen auf Kneifen. Keine unwillkürlichen Bewegungen, kein Corneareflex. Schnauzhaarreflex vorhanden. A 4 X 18.

Am nächsten Tage noch Status idem. Am 7. Juni in sitzender Stellung gefunden. Die Vorderbeine ausgestreckt. Bei Schwanzkneifen läuft

das Thier, jedoch gleiten die Vorderbeine aus, besonders das linke. Der Kopf macht beim Laufen schüttelnde Bewegungen. Das Thier frisst nicht. Am 8. Juni Tod.

7. Versuch. Kaninchen.

3 h. 12 m. 5 ccm Paraldehyd an verschiedenen Stellen subcutan.
3 h. 23 m. Thier liegt auf der Seite. Kräftiges Ziehen an den Extremitäten ohne Gegenbewegung. Schnauzhaarreflex stark. Bei Kneifen Bewegungen. A 4 X 20, P 4 X 46.
4 h. 12 m. Nystagmus. Cornealreflex abgeschwächt. A 4 X 14, P 4 X 38.
4 h. 17 m. 6 mg Pikrotoxin subcutan. A 4 X 13, P 4 X 35.
4 h. 52 m. Status idem.
5 h. 41 m. Bewegungen mit dem Kopf. Kaubewegungen. Zittern der Schnauzhaare. A 4 X 14.
5 h. 58 m. Angelehnt hingesetzt. Hebt den sinkenden Kopf von Zeit zu Zeit auf.
6 h. 17 m. Wendet den Kopf, wenn man es auf die Seite klopft.
6 h. 20 m. A 4 X 13.
7 h. 25 m. Aufrechte Haltung mit dem Bauch auf den Boden. Cornealreflex lebhaft.

Am nächsten Tage munter, frisst.

Ohne Erfolg blieb die Pikrotoxinwirkung auf Thiere, die nach der Angabe von Runge[1]) 1 Vol. Sauerstoff und 1 Vol. CO_2 gemischt einathmeten, obwohl der in kurzer Zeit dadurch herbeigeführte Zustand dem des 4. Chloralstadiums ähnlich ist, abgesehen davon, dass der Puls den Typus des Vaguspulses annimmt. Auch bei mittlerer Blutdruckerniedrigung durch CO_2 blieb Pikrotoxin unwirksam. Wenn ich aus den 2 Versuchen, die ich anstellte, schliessen darf, so hätten wir also hier eine Lähmung des vasomotorischen Centrums, welche durch den Pikrotoxinreiz nicht zu heben ist. Die Kohlensäure hält, so lange sie eingeathmet wird, den Ausbruch von Pikrotoxinkrämpfen zurück. Sowie man aber mit der Kohlensäureathmung aufhört, brechen die Krämpfe aus, zugleich mit einer neu eintretenden Blutdrucksteigerung über den Durchschnittsstand des Manometers.

Die Pikrotoxinwirkung ist zuerst von Roeber[2]) genauer studirt worden. Von der Richtigkeit seiner Schilderung habe ich mich selbst überzeugt. Man wird am besten mit ihm folgende Stadien unterscheiden: 1) Aufregung; 2) Somnolenz; 3) Krämpfe; 4) Lähmung. Crichton Browne[3]) erblickt in den Pikrotoxinkrämpfen grosse Aehnlichkeit mit den Krämpfen nach elektrischer Reizung der Hirnrinde und machte die Krämpfe von einer Erregung des Grosshirns

1) Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie.
2) Archiv für Anatomie und Physiologie. 1868.
3) The British medical journal. March 27. 1875.

abhängig. Aber die Beobachtung Roeber's, dass nach Grosshirn- und Mittelhirnexstirpation die Krämpfe nach wie vor, mit geringen Aenderungen, eintreten, nach Abtrennung der Medulla oblongata fehlen, lässt sich leicht durch einen Versuch bestätigen. Dem Ausbrechen der Krämpfe geht ausserdem ein Zustand allgemeiner Erregbarkeit voraus, indem die Thiere bei Erschütterung des Tisches zusammenfahren. Bei Blutdruckversuchen — ein Beispiel eines solchen gebe ich unten — tritt die starke Vagusreizung deutlich zu Tage in einem ausgesprochenen langsamen Puls mit grossen Pulsexcursionen. Die Vagusreizung verhindert die Steigerung des Blutdrucks etwas und man kann bei Pikrotoxinwirkung nach Vagusdurchschneidung den Blutdruck bedeutend steigen sehen. Aber die eigenthümliche Langsamkeit und grosse Excursion des Pulses ist durch Durchschneidung nicht vollständig aufzuheben. Dieselbe tritt, wie schon Roeber beobachtete, selbst dann ein, wenn man den Vagus vor Eingabe des Pikrotoxins durchschneidet, oder wenn man, wie ich hinzufügen kann, durch Atropin den Vagus lähmt.

8. Versuch. Kaninchen.		Athemfrequenz	Puls	Druckhöhe
4 h. 49 m.		64	222	123
4 h. 51 m.	4/10 mg Pikrotoxin intravenös	—	—	—
4 h. 52 m.		—	216	123
4 h. 54 m.	4/10 mg Pikrotoxin	—	—	—
4 h. 55 m.		64	220	129
4 h. 56 m.	4/10 mg Pikrotoxin	—	—	—
4 h. 58 m.	Vaguspuls	—	186	129
5 h. — m.	Vaguspuls	—	168	127
5 h. 3 m.	Vaguspuls	120	138	131
5 h. 6 m	Beide Vagi durchschnitten	—	—	—
5 h. 7 m.	Pulsexcursion kleiner	—	198	145
5 h. 8 m.		44	192	160
5 h. 19 m.	Krampfanfall	—	—	—
5 h. 23 m.	Pulsexcursion wieder sehr hoch, wie bei Vaguspuls	—	96	154
5 h. 32 m.	Herzstillstand in gewissen Pausen und tiefes Sinken des Blutdrucks	—	—	—
6 h. 2 m.	1 mg Pikrotoxin	—	—	—
6 h. 3 m.		36	270	185
6 h. 15 m.	In allgemeinem heftigem Krampf plötzlicher Tod.			

9. Versuch. Frosch. Vagus beiderseits präparirt und beide Vagi durchschnitten.

3 h. 15 m. P 4 X 11.
4 h. 35 m. P 4 X 8.
4 h. 40 m. 2 mg Pikrotoxin.
4 h. 42 m. P 4 X 6.
4 h. 47 m. Krampfanfall. P 4 X 7.
4 h. 51 m. P 4 X 7.
5 h. 4 m. P 4 X 6.

5 h. 12 m. 1 mg Pikrotoxin.
5 h. 16 m. P 4 X 6.
5 h. 26 m. P 4 X 6.
5 h. 36 m. Vorhof schlägt nur allein.

Frosch.

5 h. — m. P 4 X 15.
5 h. 6 m. Beide Vagi durchschnitten.
5 h. 8 m. P 4 X 14.
5 h. 10 m. 2 mg Pikrotoxin.

5 h. 14 m. 1 mg Pikrotoxin.
5 h. 16 m. P 4 X 12.
5 h. 17 m. Leichter Krampf.
5 h. 29 m. P 4 X 10.
5 h. 40 m. Starker Krampf. P 4 X 10.
5 h. 46 m. P 4 X 10.
5 h. 57 m. P 4 X 9.
6 h. 6 m. P 4 X 10.
6 h. 15 m. P 4 X 9.
6 h. 27 m. P 4 X 9.
6 h. 35 m. P 4 X 8.

10. Versuch. Frosch. Beide Vagi präparirt und die hemmende Wirkung geprüft.

11 h. — m. P 4 X 19.
11 h. 5 m. 1 Tropfen einer 0,2 proc. Atropinlösung in den Lymphsack.
11 h. 14 m. P 4 X 17.
11 h. 15 m. Elektrische Reizung beider Vagi wirkungslos.
11 h. 18 m. 2 mm Pikrotoxin in den Lymphsack.
11 h. 27 m. P 4 X 16.
11 h. 31 m. P 4 X 14.
11 h. 33 m. Krampf.
11 h. 34 m. P 4 X 12.
11 h. 37 m. Krampf.
11 h. 42 m. P 4 X 11.
11 h. 50 m. P 4 X 11.
11 h. 59 m. P 4 X 8. Elektrische Reizung beider Vagi wirkungslos.
12 h. 2 m. Durchschneidung beider Vagi.
12 h. 10 m. P 4 X 10.
12 h. 25 m. P 4 X 10.
12 h. 43 m. P 4 X 11.
1 h. — m. P 4 X 8.
3 h. 30 m. P 4 X 5.

Roeber nahm eine directe Herzmuskel- oder Herznervenwirkung des Pikrotoxin an. Es bleibt keine andere Möglichkeit, als eine solche Beeinflussung anzunehmen, aber bei Versuchen am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem William'schen Apparat hatte ich nur zweifelhafte Ergebnisse einer solchen Wirkung, die ganz in Frage gestellt wurden, als in einer Reihe von Versuchen die Beimischung von grösseren Pikrotoxinmengen zum Blut die mittelst eines Manometers aufgeschriebene Curve durchaus nicht veränderte. Zahl und Höhe der Pulse blieben dieselben.

Mit Roeber betrachten wir das Pikrotoxin als ein starkes Erregungsmittel der Medulla oblongata, ohne zu übersehen, dass es auch im Gehirn eine kurze Erregung setzt und auch im Rückenmark erregt, bevor es eine Abstumpfung der Reflexe herbeiführt; denn die

ausgiebige Reaction auf den Erschütterungsreiz lässt sich nicht anders erklären.

Von der auf das ganze Centralnervensystem sich erstreckenden Wirkung kommt in unseren Pikrotoxin-Chloralversuchen die erregende Wirkung auf das Athem- und Gefässcentrum vor Allem in Betracht. Die Thätigkeit derselben ist beim Chloral geschwächt, d. h. es kommt in der Chloralwirkung eine Collaps erzeugende Wirkung zur Erscheinung. Das Pikrotoxin bekämpft die Lähmung jener Centren. Die gleichzeitig schädliche krampferzeugende Wirkung des Pikrotoxin wird durch das Chloral eingedämmt. Das Pikrotoxin zeigt sich somit als ein Mittel, welches dem Collaps entgegenwirkt. Seiner praktischen Verwerthbarkeit steht aber vor Allem seine schwere Resorbirbarkeit entgegen. Darauf ist es zurückzuführen, dass seine Wirkung versagt, wenn der Blutdruck einen sehr niedrigen Stand hat und dabei der Resorptionsvorgang herabgesetzt ist. Gerade aber diese experimentell zu erzeugenden analogen Zustände sind es, die wir durch ein Collapsmittel bekämpfen möchten.

II. Versuche mit Coriamyrtin.

Wir besitzen nun in dem Coriamyrtin eine dem Pikrotoxin ähnlich wirkende Substanz, die leichter löslich und anscheinend auch leichter resorbirbar ist. Aus Blättern, Blüthen und Früchten von Coriaria myrtifolia stellte ich nach dem Verfahren, welches Riban[1]) beschrieben hat, die krystallinische Substanz dar. Die Wirkung ist schon von Riban[2]) und Perrier[3]) geschildert und charakterisirt worden.

Spritzt man einem Frosch Coriamyrtin in den Bauchlymphsack, so zeigt sich das Thier meistens gleich nachher aufgeregt und springt umher. Die Athmung beschleunigt sich. Allmählich wird aber das Thier ruhig und apathisch. Bei Streichen an der Nasenspitze senkt es den Kopf und hält ihn gesenkt. Bei Erschütterungen des Körpers fährt der Frosch zusammen. Zuweilen öffnet er das Maul. Nach ungefähr 5 Minuten brechen Krämpfe aus, denen häufig ein allgemeines Zittern der Muskeln vorausgeht. Zuerst kommt nur ein leichter Krampfanfall. Das Thier wendet den Kopf nach hinten, streckt seine Extremitäten aus, die dabei zittern. Der zweite Anfall ist dann sehr stark. Dabei werden die Hinter- und Vorderbeine gespreizt, und das Thier stösst einen Schrei aus. Ausser diesem, abgesehen von Zitter-

1) Compt. rend. LVII, LVIII.
2) Ibidem. T. LVII. 1864; T. LXIII. 1868.
3) Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. IV. S. 204. 1875.

bewegungen tonischen Krampf kommt es auch zu wilden Sprungbewegungen, Herumwerfen und klonischen Krämpfen. Die Haut des Thieres bedeckt sich mit Schaum. Die Athmung kommt zum zeitweisen und endlich vollständigen Stillstand mit Beginn der Krämpfe. Das Herz schlägt langsamer und kommt für kurze Zeit zum Stillstand. Weiterhin mischen sich unter die Krämpfe Lähmungen. Der Frosch liegt mit ausgestreckten Hinterextremitäten da. Einzelzuckungen in allen Skeletmuskeln unterbrechen die Ruhe. Tactile und pathische Reize rufen keine Reflexe hervor, nur noch leichte Krampfanfälle. Auch der Corneareflex ist aufgehoben. Schliesslich lassen die Zuckungen ganz nach. Es besteht nur noch Lähmung. Das Thier liegt mit ausgestreckten Hinterbeinen da, bewegt sich nicht spontan und nicht auf Reflex. Der Kopf ist dabei meistens nach vorn gesenkt. Aus diesem Zustand schwerer Vergiftungerholt sich der Frosch selten. Wir führen im Folgenden einige Versuche an, darunter Vergleichsversuche, welche die grössere Schnelligkeit in der Wirkung des Coriamyrtin gegenüber der des Pikrotoxin zeigen.

11. Versuch.

	Frosch A 4 X 35 P 4 X 26.
5 h. 55 m.	A 4 X 25 P 4 X 28.
	1 mg Coriamyrtin.
	Zudrücken des einen Auges. Senken des Kopfes beim Bestreichen der Nasenspitze. Leichte krampfhafte Bewegungen. A 4 X 27.
6 h. 2 m.	Kriecht umher, kann die Hinterbeine nicht ordentlich bewegen, macht unvollkommene Sprünge auf Kneifen.
6 h. 3 m.	Krampf mit Schrei. Opisthotonus. Krampfhaftes Spreizen der Beine mit Zittern. Der Körper ist mit Schaum bedeckt. Athmungsstillstand P 4 X 16,
6 h. 6 m.	P 4 X 20.
6 h. 7 m.	Noch einzelne Zuckungen der Hinterbeine. Kopf nach hinten gehalten.
6 h. 9 m.	P 4 X 14.
	Nasenkneifen übt keine Reaction aus.
6 h. 18 m.	Erschütterung löst Zuckungen aus.
6 h. 30 m.	Elektrische Erregbarkeit erhalten.
	P 4 X 10.
6 h. 47 m.	Lähmungszustand P 4 X 12.

12. Versuch. Vergleichsversuch zwischen Pikrotoxin und Coriamyrtin am Frosch.

4 h. 55 1/2 m.	1 mg Pikrotoxin.	4 h. 58 1/2 m.	1 mg Coriamyrtin. Frosch nach dem Einspritz. sehr beweglich.
5 h. 16 m.	Auf Reiz leichter Krampfanfall. Zittern.	5 h. 3 m.	Leichtes Zusammenfahren.

5 h. 23 m.	Starker Krampf, durch Reiz Krampf auszulösen.	5 h. 4 m.	Erster Krampf. Opisthotonus, dann bald darauf mehrere Anfälle. Heftiges Springen. Schrei.
5 h. 29 m.	Kein Reflex auf Kneifen.	5 h. 8 m.	Vereinzelte Zuckungen in verschiedenen Körpertheilen. Kneifen des Beines löst einen Krampf aus, keinen richtigen Reflex.
5 h. 25 m.	Heftiger Krampf mit Schrei.	5 h. 15 m.	Status idem.

13. Versuch. Frosch.

P 4 × 16 A 4 × 29,
11 h. 8 m. P 4 × 17 A 4 × 23.
P 4 × 19.
11 h. 23 m. Coriamyrtin 1 mg.
11 h. 26 m. P 4 × 21 A 4 × 26.
11 h. 29 m. Krampf. P 4 × 17.
11 h. 30 m. Herzstillstand in einem Krampfanfall.
11 h. 31 m. P 4 × 15.
11 h. 32 m. P 4 × 16, Athmungsstillstand.
11 h. 33 m. P 4 × 12. Nur noch Einzelzuckungen, keine allgemeinen Krämpfe.
11 h. 35 m. P 4 × 9. Liegt jetzt ruhig da ohne Krämpfe. Die Hinterbeine sind ausgestreckt. Die Vorderbeine sind gefaltet. Durch Drehen des Glastellers, auf dem der Frosch liegt, sind langsame Bewegungen auszulösen. Der Kopf ist vornübergebeugt.

14. Versuch. Frosch.

5 h. 6 m. A 4 × 27 P 4 × 19.
5 h. 35 m. 1 mg Coriamyrtin.
Gleich nachher Aufregungszustand.
5 h. 39 m. Opisthotonus. Tonischer Streckkrampf in den Beinen.
P 4 × 19.
5 h. 40 m. Krampfanfall mit tonischen und klonischen Krämpfen. Das Thier wälzt sich herum.
5 h. 44 m. Lunge stark gebläht P 4 × 17.
5 h. 55 m. P 4 × 14.
Die Athmung steht in den Krampfstadien still und erreicht dazwischen wieder eine Frequenz von 4 × 16. Einzelkrämpfe in den Beinen, Kneifen der Beine löst keinen Reflex aus.
6 h. — m. P 4 × 14.
Vorderpfoten in Contractur.
6 h. 10 m. P 4 × 15.
6 h. 42 m. P 4 × 11.
Kneifen löst keinen Reflex, aber leichte Krampfanfälle aus. Die Muskeln sind elektrisch erregbar.

Aehnlich sind die Erscheinungen beim Kaninchen. Sehr auffallend ist die rasche Beschleunigung der Athmung. Die Thiere sind auch unruhiger. Sie verlieren ihre gewöhnliche Scheu, und Kaninchen, die sonst in die Ecke ihres Käfigs eilen, sowie man an denselben herantritt, laufen dem Beobachter entgegen. Nach kurzer Zeit kommt es bei gewissen Gaben zu Krämpfen. Einem vorübergehenden Opisthotonusanfall mit leichtem Zittern folgen Zuckungen der Muskeln des Maules, der Augen und des Ohres, dann des ganzen Körpers. Dazwischen jagen die Thiere auch plötzlich wild umher. In sehr starkem Krampfanfall kommt es zu schnellem Tod durch Athemstillstand, wenn nicht rechtzeitig künstliche Athmung eingeleitet wird. Werden die Krämpfe überstanden, so folgt ein Stadium der Lähmung mit Zuckungen. Das Thier kann vorübergehend gelähmt bleiben und sich wieder erholen. Nur sind die Bewegungen dann noch längere Zeit unsicher und zitternd. Im Beginn der Krämpfe sind die Pupillen weit, und die Augen treten hervor. Das Maul ist mit Speichel gefüllt. Die Wirkung des Coriamyrtin ist also sehr schnell und stark.

Bei einer intravenösen Gabe von $^2/_5$ mg von der Jugularvene aus wurde schon ein leichter Krampfanfall bei einem $1\,^1/_2$ Kilo schweren Kaninchen beobachtet. Subcutandosen von $^1/_2$ mg verursachten keine Schädigung der Thiere, während 1 mg auf einmal gegeben leichte Krampferscheinungen hervorrief, ohne aber sonst das Thier zu beeinträchtigen. Doch wurden auch bei einer Gabe von $^8/_{10}$ mg, die in 4 Dosen gegeben wurde, keine Krämpfe beobachtet. Auch bei nicht krampferzeugenden Dosen war die Athembeschleunigung sehr bemerkenswerth. Schon bei einer Dose von $^1/_5$ mg subcutan war sie sehr deutlich. Die Messung des Athemvolumens am Dreser-Jacobj'schen Apparat zeigte einmal bei starker Vermehrung der Athemfrequenz zwar eine Verminderung des Volumens eines Athemzuges, aber eine Vermehrung des Gesammtvolumens der Athemzüge in einer Minute, das andere Mal bei geringerer Steigerung der Athemfrequenz eine Vergrösserung des einzelnen Athemvolumens.

Die nachfolgenden Versuche sollen den Einfluss kleinster Dosen und die günstige Wirkung auf die Athmung zeigen. Auch konnten wir in 2 Versuchen das im Chloralschlaf befindliche Thier durch Coriamyrtin dauernd aufwecken, was wir mit Pikrotoxin vergeblich versucht hatten.

15. Versuch. Grosses Kaninchen von circa 2000 g.

11 h. 6 m.	Athemfrequenz	4 X 36.
11 h. 29 m.	=	4 X 34.

12 h. 24 m. Athemfrequenz 4 X 32.
12 h. 30 m. = 4 X 38.
12 h. 31 m. 1/2 mg Coriamyrtin in 1 ccm Wasser subcutan.
12 h. 33 m. Athemfrequenz 4 X 50.
12 h. 35 m. = 4 X 47.
12 h. 38 m. = 4 X 42.
12 h. 40 m. = 4 X 50.
12 h. 43 m. Frisst spontan.
12 h. 48 m. Athemfrequenz 4 X 53.
12 h. 54 m. = 4 X 54.
12 h. 58 m. = 4 X 50.
4 h. 19 m. = 4 X 43.

16. Versuch. 2 Kaninchen von 1950 g.

5 h. 50 m. Athemfrequenz 4 X 70.
5 h. 57 m. = 4 X 55.
6 h. 5 m. = 4 X 70.
6 h. 14 m. 1/2 mg Coriamyrtin subcutan in 1/2 ccm Wasser.
6 h. 18 m. Athemfrequenz 4 X 67.
6 h. 20 m. = 4 X 69.
6 h. 22 m. = 4 X 73.
6 h. 28 m. = 4 X 81.
Thier ist unruhig, läuft umher.
6 h. 32 m. Athemfrequenz 4 X 75.
Beim Athmen Erschütterung des ganzen Körpers.
6 h. 45 m. 4 X 75.
6 h. 55 m. 4 X 66.
Die Erschütterung des Körpers durch die Athmung h aufgehört.

17. Versuch. Kaninchen.

5 h. 9 m. A 4 X 50.
5 h. 55 m. A 4 X 59.
5 h. 56 m. 1 mg Coriamyrtin in 2 ccm Aq. destill. subcutan.
5 h. 59 m. Leichte Erregung, läuft umher.
A 4 X 59.
6 h. 2 m. A 4 X 52.
6 h. 4 m. A 4 X 63.
6 h. 6 m. A 4 X 71.
Die Athmung erschüttert das ganze Thier.
6 h. 7 m. A 4 X 77.
Das Thier legt sich ausgestreckt auf den Boden.
6 h. 9 m. A 4 X 80.
Einzelne Zuckungen der Schnauze, der Augenlider, der Ohr
6 h. 10 m. A 4 X 83.
6 h. 12 m. A 4 X 83.
6 h. 15 m. Pupillen weit. Hautreflex, Corneareflex stark.
6 h. 18 m. A 4 X 82.
6 h. 22 m. A 4 X 72.

6 h. 27 m. Ohrenkneifen wird durch Bewegungen beantwortet. Keine spontanen Bewegungen.
6 h. 28 m. A 4 × 79.
6 h. 35 m. A 4 × 63.
6 h. 42 m. A 4 × 65.
Das Thier zeigt keine weiteren Störungen.

18. Versuch. Kaninchen.
Athemfrequenz 4 × 48.
6 h. 25 m. 1 mg Coriamyrtin subcutan.
6 h. 26 m. Athemfrequenz 4 × 73.
6 h. 27 m. = 4 × 73.
6 h. 29 m. Bewegungen mit den Unterkiefern.
6 h. 34 m. = 4 × 75.
Leichtes Erregungsstadium.
6 h. 40 m. Athemfrequenz 4 × 80.
7 h. 6 m. = 4 × 89.
Am anderen Tage munter.

19. Versuch. Kaninchen 2490 g.
4 h. 54 m. A 4 × 34.
5 h. 7 m. Spitze ein. Spritze subcutan eingestochen.
5 h. 8 m. A 4 × 35.
5 h. 21 m. A 4 × 43.
5 h. 25 m. A 4 × 42.
5 h. 36 m. A 4 × 43.
5 h. 37 m. 2/10 mg Coriamyrtin subcutan, 1 mg in 2 ccm Wasser gelöst.
5 h. 47 m. A 4 × 60.
5 h. 50 m. A 4 × 67.
5 h. 54 m. A 4 × 70.
6 h. 1 m. A 4 × 55.
6 h. 15 m. A 4 × 50.
6 h. 21 m. 2/10 mg Coriamyrtin.
6 h. 23 m. A 4 × 60.
6 h. 27 m. A 4 × 47.
6 h. 30 m. A 4 × 53.
6 h. 35 m. A 4 × 42.
6 h. 41 m. 2/10 mg Coriamyrtin.
6 h. 46 m. A 4 × 37.
6 h. 47 m. A 4 × 38.
6 h. 50 m. A 4 × 49.
6 h. 51 m. A 4 × 52.
6 h. 53 m. A 4 × 49.
6 h. 55 m. A 4 × 53.
6 h. 57 m. 2/10 mg Coriamyrtin.
6 h. 58 m. A 4 × 52.
7 h. 2 m. A 4 × 53.
7 h. 4 m. A 4 × 55.
7 h. 6 m. A 4 × 53.
7 h. 11 m. A 4 × 63.
7 h. 13 m. A 4 × 73.
7 h. 14 m. A 4 × 65.
7 h. 18 m. A 4 × 79.
7 h. 21 m. A 4 × 72.
7 h. 25 m. A 4 × 67.
7 h. 32 m. A 4 × 60.
7 h. 42 m. A 4 × 57.
Das Thier bekam keine Zuckungen, zeigte keine Störungen.

20. Versuch. Kleines Kaninchen.
Athmung am Dreser-Jacobj'schen Apparat beobachtet.

10 h. 7 m.	10 A	11½ Sec.	125 ccm Vol.	
	10 A	12½ =	135 = =	
	10 A	13¾ =	142 = =	A 4 × 10 in der Sec.
	10 A	11½ =	157 = =	A 4 × 12.
	10 A	12½ =	163 = =	
	10 A	12 =	175 = =	

10 h. 7 m. 10 A 11 Sec. 160 ccm Vol.
11 h. 26 m. 10 A 12 = 140 = = A 4 X 12.
10 A 10 = 140 = =
10 A 14 = 175 = =
10 A 12 = 155 = =
10 A 13 = 156 = = A 4 X 11.
11 h. 38 m. Einspritzung von Coriamyrtin von der Halsvene aus $^{2}/_{10}$ mg
A 4 X 12.
11 h. 40 m. 10 A 13 Sec. 150 ccm Vol. A 4 X 12.
10 A 12 = 157 = =
11 h. 44 m. $^{2}/_{10}$ mg Coriamyrtin.
11 h. 45 m. A 4 X 18.
11 h. 46 m. A 4 X 28.
Thier sehr unruhig, Volumenbestimmung unmöglich.
11 h. 48 m. Zuckungen.
10 A $7\frac{1}{2}$ Sec. 160 ccm Vol.
Zuckungen wieder vorüber.
11 h. 50 m. 10 A 10 Sec. 160 ccm Vol.
11 h. 51 m. A 4 X 17.
10 A 10 = 160 = =
10 A 12 = 150 = =
12 h. 11 m. A 4 X 12.
Das Thier wird von dem Apparat losgemacht. Auf Ohrkneifen keine Reaction. Die Vorderbeine rutschen aus. Filehne'scher Reflex fehlt.
12 h. 14 m. Sitzt aufrecht. Zittert bei jeder Bewegung, Hemmung des Zitterns durch Ohrkneifen. Das Thier erholt sich allmählich wieder.

NB. A = Athemzüge, Vol. = Volumen. Zur Controle wurde die Athemfrequenz von Zeit zu Zeit direct gezählt.

21. Versuch. Kaninchen. Versuch am Dreser-Jacobj'schen Athmungsapparat.
1 g Chloral in 20 proc. Lösung subcutan.
5 h. 37 m. Thier liegt auf der Seite, Corneareflex abgeschwächt.
A 4 X 7.
10 A 20 Sec 130 ccm Vol.
10 A 23 = 135 = =
10 A 24 = 130 = =
10 A $21\frac{1}{2}$ = 130 = =
10 A 23 = 130 = =
6 h. — m. 1 mg Coriamyrtin von der Beinvene aus etwas vorbeigeflossen.
10 A 20 Sec. 110 ccm Vol.
10 A 19 = 105 = =
6 h. 10 m. A 4 X 8.
10 A 19 = 105 = =
6 h. 15 m. 1 mg Coriamyrtin intravenös.

Krampfanfall. Zuerst Zittern in den Schnauzhaaren, dann Opisthotonus, dann krampfhafte Laufbewegungen.
A 4 X 17.

6 h. 20 m. 10 A 12 Sec. 150 ccm Vol.
10 A 12 = 150 1/2 = =
Immer noch einzelne Zuckungen.
10 A 12 Sec. 140 ccm Vol.

Das Thier setzt sich auf, macht sich los im Krampfanfall. Einzelzuckungen in den Ohren und in der Schnauze. Kopf nach hinten gehalten.

6 h. 24 m. 10 A 14 Sec. 150 ccm Vol.
10 A 15 = 135 = =
10 A 12 = 140 = =
10 A 13 = 150 = =
10 A 14 = 190 = =
10 A 16 = 190 = =
Corneareflex aufgehoben. Leichte Zuckungen.

6 h. 48 m. 1 g Chloral subcutan.
10 A 20 Sec. 135 ccm Vol.
10 A 19 = 160 = =

6 h. 50 m. A 4 X 7.
6 h. 55 m. A 4 X 8.
6 h. 58 m. 0,08 Chloral intravenös.
7 h. 3 m. A 4 X 8.
10 A 19 1/2 Sec. 130 ccm Vol.
10 A 19 1/2 = 140 = =
10 A 21 = 155 = = A 4 X 7.
10 A 23 = 135 = =
10 A 24 1/2 = 130 = =
10 A 23 = 130 = =
10 A 32 = 60 = = A 4 X 5.
Die Zuckungen hatten aufgehört. Thier liegt ruhig.

7 h. 25 m. 1 mg Coriamyrtin intravenös.
7 h. 26 m. Thier macht Bewegungen. A 4 X 6.
7 h. 28 m. A 4 X 11.

Leichte Bewegungen in den Vorderbeinen und Zuckungen in der Schnauze.

10 A 12 Sec. 180 ccm Vol.
10 A 13 1/2 = 180 = =
Leichte Zuckungen.
10 A 13 1/2 Sec. 145 ccm Vol.
10 A 14 = 150 = = A 4 X 11.
Versuch abgebrochen. Thier getödtet.

22. Versuch. 8 Kaninchen. Versuch mit dem Dreser-Jacobj-schen Apparat.

10 h. 35 m. 1,8 Chloral subcutan.
12 h. 50 m. 10 A 8 3/4 Sec. 170 ccm Vol.
10 A 7 1/2 = 170 = = A 4 X 19.

12 h. 50 m.	10 A 8 Sec.	160 ccm Vol.		
1 h. — m.	10 A $9^1/_2$ =	175 = =		
	10 A 9 =	165 = =		
1 h. 5 m.	Coriamyrtin $^4/_{10}$ mg intravenös.			
1 h. 6 m.	10 A 7 Sec.	155 ccm Vol.	A 4 X 20.	
	A 4 X 33.			
1 h. 7 m.	10 A $4^1/_2$ Sec.	110 = Vol.		
1 h. 9 m.	10 A 5 =	120 = =	A 4 X 31.	
	10 A 6 =	130 = =		
	10 A 7 =	155 = =	A 4 X 24.	
1 h. 14 m.	Thier richtet sich auf. Leichte Zuckungen in der Schnauze.			
1 h. 16 m.	A 4 X 21.			
	10 A 7 Sec.	165 ccm Vol.		
	Zuckungen vorbei.			
	10 A 7 Sec.	155 = Vol.	A 4 X 22.	
1 h. 17 m.	Thier macht sich los und läuft davon.			

Beobachtungen am Kymographion ergaben eine ebenso starke Einwirkung des Coriamyrtin auf den Blutdruck wie auf die Athmung sowohl bei vorher durch Schlafmittel narkotisirten, als bei nicht narkotisirten Thieren. Wie beim Pikrotoxin wird gleichzeitig der Vagus in letzterem Fall stark gereizt, und die Blutdrucksteigerung nimmt dann nach Durchschneidung der Vagi zu. Wir sahen Blutdrucksteigerungen um 55 und 78 mm; das war noch über die vorher beobachtete mittlere Druckhöhe. Die Blutdrucksteigerung tritt sehr schnell ein, meist schon während der Einspritzung des Coriamyrtin in die Vene, und hält längere Zeit an. Auf der höchsten erreichten Höhe hält sich der Blutdruck bis etwa 8 Minuten.

Selbst bei sehr tiefem Stand des Blutdrucks konnten wir mit Coriamyrtin eine Steigerung herbeiführen, während grosse Pikrotoxingaben versagten.

Unter den unten angeführten Versuchen ist ein Versuch, den wir mit einem sehr elenden Thier anstellten, sehr lehrreich. Es war zu erwarten, dass auch vom subcutanen Gewebe aus Coriamyrtin den Blutdruck günstig beeinflussen würde. Für diese in praktischer Hinsicht wichtige Frage geben wir einen Versuch.

23. Versuch. Kaninchen hat im Ganzen 2,8 Chloral bekommen.

		Athemfrequenz	Puls	Druckhöhe
12 h. 32 m.		40	260	44
12 h. 41 m.	$^4/_{10}$ mg Coriamyrtin von der Halsvene aus	40	252	65
12 h. 42 m.		—	—	—
12 h. 56 m.	$^4/_{10}$ mg	—	—	—
12 h. 58 m.		44	—	70
1 h. — m.		48	216	80

		Athemfrequenz	Puls	Druckhöhe
1 h. 14 m.	$^{4}/_{10}$ mg. Der Blutdruck steigt während des Einspritzens	—	—	—
1 h. 15 m.	Puls unregelmässig. Pulsexcursion bald klein, bald grösser	52	144	92
1 h. 18 m.	Beide Vagi durchschnitten.....	—	—	—
1 h. 19 m.		36	96	116
1 h. 24 m.	$^{4}/_{10}$ mg Coriamyrtin	—	—	—
1 h. 26 m.		52	72	122
1 h. 27 m.	Zuckungen	48	—	—
1 h. 28 m.	Chloral 0,08 intravenös ...... Chloral 0,08.	—	—	—
1 h. 30 m.	Krämpfe haben aufgehört.....	—	—	—
1 h. 35 m.	Chloral 0,08	—	—	—
1 h. 36 m.	Wiederauftreten v. gering. Krämpfen	—	144	96
1 h. 37 m.	Chloral 0,08	—	—	—
1 h. 41 m.	Keine Krämpfe mehr	36	120	86

24. Versuch. Kaninchen. Elendes Thier. Das Thier hat vor dem Versuch subcutan Chloral bekommen.

		Athemfrequenz	Druckhöhe mm
5 h. 5 m.		4×7	24
5 h. 9 m.	$^{4}/_{10}$ mg Pikrotoxin intravenös von der Halsvene aus, 1 mg Pikrotoxin in 1 ccm	—	—
5 h. 10 m.		4×6	23
5 h. 13 m.	$^{4}/_{10}$ mg Pikrotoxin intravenös	4×6	—
5 h. 14 m.		—	22
5 h. 14½ m.	$^{4}/_{10}$ mg Pikrotoxin	—	—
5 h. 20 m.		4×6	22
5 h. 25 m.		4×6	22
5 h. 26 m.	$^{4}/_{10}$ mg Coriamyrtin, 1 mg. Coriamyrtin in 1 ccm Aq. destill.	—	—
5 h. 27 m.		4×8	26
5 h. 30 m.		4×9	28
5 h. 31 m.		—	28
5 h. 32 m.	$^{2}/_{10}$ mg Coriamyrtin	—	—
5 h. 34 m.		—	31
5 h. 34½ m.	$^{2}/_{10}$ mg Coriamyrtin..........	4×9	34
5 h. 35 m.		—	—
5 h. 37 m.	Zuckungen in der Schnauze	4×9	—
5 h. 40 m.	$^{4}/_{10}$ mg Pikrotoxin	—	29
5 h. 42½ m.		—	29
5 h. 52 m.	0,08 Chloral intravenös	—	—
5 h. 54 m.		4×6	31
5 h. 57 m.	$^{4}/_{10}$ mg Pikrotoxin	—	—
5 h. 58 m.	Pulsexcursion in der Curve sehr klein	4×6	26
6 h. — m.	$^{4}/_{10}$ mg Pikrotoxin	—	—
6 h. 1 m.		4×6	21
6 h. 4 m.	$^{4}/_{10}$ mg Pikrotoxin	—	—

		Athemfrequenz	Druckhöhe
6 h. 5 m.		4 X 5	14
	Athmungsstillstand. Künstl. Athmung.		
6 h. 18 m.	Der Puls ist sehr klein	—	19
6 h. 20 m.	4/10 mg Coriamyrtin	—	—
6 h. 26 m.	4/10 = = ...	—	—
6 h. 27 m.	4/10 = = ...	—	13
6 h. 28 m.		—	
6 h. 34 m.	4/10 = = ...	—	—
6 h. 37 m.		—	15
6 h. 45 m.	Das Thier athmet von selbst	4 X 7	35
6 h. 49 m.	Ganz leichte Zuckungen	—	36
6 h. 49 1/2 m.	Puls ist jetzt grösser geworden . . .	—	–
7 h. — m.	Zuckungen in der Schnauze	4 X 7	32
7 h. 7 m.		—	24
7 h. 23 m.	Nur leichte Zuckungen	—	31
	Versuch abgebrochen.		

25. Versuch. Kaninchen.

		Athemfrequenz	Puls	Druckhöhe
11 h. 59 m.		112	294	112
12 h. 12 m.		—	—	110
12 h. 13 m.	Coriamyrtin intravenös 1/2 mg . .	—	—	—
12 h. 14 m.		120	180	113
12 h. 16 m.		—	—	133
12 h. 17 m.	Puls hat grosse Excursionen . .	132	150	136
12 h. 20 m.		—	174	131
12 h. 21 m.	Grosse Schwankungen in der Curve; Puls bald schneller, bald langsamer	—	—	—
12 h. 24 m.		80	140	120
12 h. 42 m.		104	260	111
12 h. 45 m.	1 mg Coriamyrtin	—	90	122
12 h. 46 m	Ausgesprochener Vaguspuls . . .	—	–	
12 h. 47 m.	Abwechselnd langsamer, und abwechselnd schneller Puls . . .	128	—	—
12 h. 48 m.	Zuckungen	—	168	132
12 h. 50 m.	Zuckungen	120	—	134
12 h. 52 m.	0,2 Chloral intravenös	—	—	—
12 h. 53 m.	Aufhören der Zuckungen . . .	56	132	102
1 h. 2 m.	0,2 Chloral intravenös	—	—	—
1 h. 8 m.		52	210	57
1 h. 11 m	0,2 Chloral	—	—	—
1 h. 12 m.	Kleiner Puls	44	–	27
1 h. 14 m.	Coriamyrtin 1 mg intravenös . .	—	—	—
1 h. 16 m		52	—	29
1 h. 18 m.		—	192	32
1 h. 20 m.	Coriamyrtin 1 mg intravenös . .	—	—	—
1 h. 21 m.		68	—	45
1 h. 22 m.		76	216	59

		Athemfrequenz	Puls	Druckhöhe
1 h. 26 m.	Coriamyrtin 1 mg	—	180	64
1 h. 28 m.	Pulsexcursion gross	92	180	64
1 h. 32 m.		56	129	78
3 h. 20 m.	Puls unregelmässig	—	168	81

Versuch abgebrochen. Thier getödtet.

26. Versuch. Kaninchen.

		Druckhöhe
5 h. 2 m.		112
5 h. 4 m.	Coriamyrtin 2/10 mg subcutan, 1 ccm Coriamyrtin enthält 1 mg	—
5 h. 10 m.		114
5 h. 12 m.	2/10 mg Coriamyrtin	—
5 h. 14 m.		117
5 h. 18 m.	2/10 mg Coriamyrtin	—
5 h. 20 m.		122
5 h. 21 m.		124
5 h. 23 m.	2/10 mg Coriamyrtin	—
5 h. 27 m.		128
5 h. 28 m.		134
5 h. 45 m.		152
5 h. 54 m.	Curve unregelmässig	150
5 h. 55 m.	Vagusdurchschneidung	—
5 h. 56 m.	Puls regelmässig	150
5 h. 57 m.		153
6 h. 7 m.		148

Krämpfe waren nicht aufgetreten.

Die Verlangsamung des Pulses bei der Coriamyrtinwirkung ist durch Vagusreizung zu erklären. Nach Lähmung des Vagus durch Atropin bei curarisirten Thieren trat nach Coriamyrtin nur noch eine geringe Pulsverlangsamung ein.

27. Versuch. Ein Frosch erhält so viel Curare, dass er eben gelähmt ist, und einen Tropfen einer 0,2 proc. Atropinlösung.

5 h. 20 m.	P 4 X 18.	6 h. 12 m.	P 4 X 12.
5 h. 21 m.	P 4 X 15.	6 h. 15 m.	1 mg Coriamyrtin.
5 h. 28 m.	P 4 X 13.	6 h. 17 m.	P 4 X 12.
5 h. 39 m.	P 4 X 13.	6 h. 22 m.	P 4 X 12.
5 h. 42 m.	1 mg Coriamyrtin in den Lymphsack.	6 h. 29 m.	P 4 X 12.
		6 h. 34 m.	P 4 X 12.
5 h. 45 m.	P 4 X 13.	6 h. 38 m.	P 4 X 12.
5 h. 46 m.	P 4 X 12.	6 h. 48 m.	P 4 X 10.
5 h. 53 m.	P 4 X 12.	6 h. 51 m.	P 4 X 11.
6 h. — m.	P 4 X 12.	6 h. 54 m.	P 4 X 12.
6 h. 6 m.	P 4 X 13.		

28. Versuch. Ein Frosch erhält so viel Curare, dass er eben gelähmt ist.

4 h. 51 m.	P 4 X 19.
5 h. 3 m.	P 4 X 13.
5 h. 7 m.	P 4 X 15.
5 h. 9 m.	P 4 X 14.
5 h. 22 m.	P 4 X 13.
5 h. 27 m.	P 4 X 13.
5 h. 39 m.	P 4 X 13.
5 h. 44 m.	1 mg Coriamyrtin.
5 h. 45 m.	P 4 X 12.
5 h. 46 m.	P 4 X 13.
5 h. 53 m.	P 4 X 14.
5 h. 59 m.	P 4 X 12.
6 h. 3 m.	Der Ventrikel steht still.
6 h. 7 m.	Ventrikel fängt wieder an zu schlagen P 4 X 11.
6 h. 13 m.	P 4 X 11.
6 h. 18 m.	P 4 X 12.
6 h. 22 m.	P 4 X 10.
6 h. 29 m.	P 4 X 10.
6 h. 39 m.	P 4 X 9.
6 h. 48 m.	P 4 X 4.
6 h. 53 m.	P 4 X 5.

Wie zu erwarten, ist durch die Schlafmittel der Ausbruch der Coriamyrtinkrämpfe zu verhüten und hinauszuschieben. Entsprechend der intensiveren Wirkung des Coriamyrtin ist aber auch die krampfherabsetzende Wirkung jener Mittel geringer. 1 mg Coriamyrtin intravenös erzeugte schon schwache Krämpfe bei einem Kaninchen, welches 1,8 Chloral subcutan 1 Stunde vorher bekommen hatte; demgegenüber bringt im Coriamyrtinkrampf intravenös eingespritztes Chloral in geringer Dosis sehr schnell ein Aufhören des Krampfes zu Stande.

Wir bezeichneten Pikrotoxin als ein Mittel, welches auf gewisse Erscheinungen des Collaps günstig einwirkt. In sehr viel höherem Maasse ist nun Coriamyrtin im Stande, ein geschwächtes Athem- und Gefässcentrum günstig zu beeinflussen. Da die Einwirkung schon in sonst ungefährlichen Dosen zur Geltung kommt, hat das Coriamyrtin auch praktische Bedeutung. Die weitere Fortführung der Versuche, namentlich in Hinsicht auf die Wirksamkeit des Coriamyrtin in anderen Collapszuständen, musste ich aus äusseren Gründen aufgeben. Ich glaube aber nach meinen bisherigen Versuchen das Coriamyrtin als ein Mittel bezeichnen zu können, dessen praktische Verwendung bei Collapszuständen und noch allgemeiner bei allen Zuständen, in denen eine Schwäche des Athem- oder Gefässcentrums gefahrdrohend wird, in Frage kommt.

XIX.

Aus dem patholog. Laboratorium der k. Universität zu Warschau.

Künstliche Vacuolisirung der Leberzellen beim Hunde.

Von

Dr. med. J. Raum,
Assistent.

(Hierzu Tafel III.)

Die zahlreichen Versuche, welche gerade in letzterer Zeit veröffentlicht wurden (Grosglik[1]), Sanotzky[2]) u. A.), haben gezeigt, dass die indifferente Kochsalzlösung, in die Blutbahn des Thieres gebracht, zwar ziemlich bald dieselbe verlässt, aber bei Weitem nicht so schnell aus dem Organismus ausgeschieden wird. Die zurückgehaltene Flüssigkeit speichert sich in verschiedenen Abschnitten des Körpers auf und führt dort zur Bildung von Oedemen. Die bisherigen Untersuchungen geben uns aber keine genaue Auskunft über die Wege, welche die transfundirte Flüssigkeit einzuschlagen pflegt, nachdem sie aus dem Gefässsystem herausgetreten ist. Es liegt freilich am nächsten, anzunehmen, dass die besagte Flüssigkeit aus den perivasculären Räumen in die Wurzeln der Lymphgefässe dringt und von hier aus in die grösseren Lymphstämme gelangt. Dass bei experimentell erzeugter hydrämischer Plethora der Lymphstrom im Ductus thoracicus in der That stärker wird, ist schon seit lange bekannt (Cohnheim und Lichtheim[3])). Sind aber die Gewebselemente dabei auszuschliessen? Wird nicht ein Theil des Transsudates von den Zellen selbst aufgenommen? Um die Tragweite dieser Fragen gebührend zu würdigen, genügt es schon, auf die

1) Contribution à l'étude de la pléthore hydrémique. Archives de physiologie. 1890.

2) Zur Frage nach der Regulirung der normalen Zusammensetzung des Blutes. Verhandl. d. russischen med. Gesellschaft an d. k. Universität Warschau. 1890. II, 2 (russisch).

3) Ueber Hydrämie und hydrämisches Oedem. Cohnheim's Gesammelte Abhandlungen. Berlin 1885.

neuesten Untersuchungen von Heidenhain[1]) hinzuweisen, der den Gewebselementen eine so grosse Theilnahme bei der Lymphbildung zuschreibt. Auch von pathologischer Seite verdient die Sache berücksichtigt zu werden, da die Lehre von der sogenannten hydropischen Durchtränkung der Zellen nichts weniger als abgeschlossen erscheint[2]); die Vacuolisirung der Zellen und Kerne beginnt indessen immer mehr und mehr die Pathologen zu fesseln.[3]) Es leuchtet daher ein, dass das Studium von mikroskopischen Bildern, wie sie nach Infusion grösserer Mengen Kochsalzlösung zu vermuthen sind, sehr erwünscht sein muss. In der vorliegenden Mittheilung soll nun über einige Thatsachen berichtet werden, welche ich nach dieser Richtung hin im Laboratorium des Herrn Prof. S. M. Lukjanow beobachtet habe.

Meine Versuche habe ich an Hunden ausgeführt. Die Einzelheiten der Versuchsanordnung sind aus den nachfolgenden Protokollen ersichtlich; hier will ich nur das ihnen Gemeinschaftliche hervorheben. — Nachdem das Körpergewicht bestimmt und das Versuchsthier in üblicher Weise auf dem Operationstische befestigt worden war, legte ich behufs Einführung der Canüle die V. jugularis externa dextra bloss, was bald unter Chloroform, bald ohne dasselbe stattfand. Die Canüle wurde durch einen kurzen Gummischlauch mit der senkrecht aufgestellten Bürette von 50 ccm Inhalt verbunden; das untere Ende der Bürette stand entweder im Niveau der Operationswunde, oder um einige Centimeter (nicht über 15 cm) höher. War das Thier auf diese Weise zur Infusion bereitet worden, so schritten wir zur Laparotomie, um ein Controlpräparat von der Leber zu bekommen. Darauf stillte ich sorgfältig die stets unbedeutende Blutung und nähte die Bauchwunde zu. Die Infusion der 0,6 proc., auf die Körpertemperatur des Thieres erwärmten Kochsalzlösung

1) Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflüger's Archiv. Bd. XLIX. 1891.

2) O. Weber, Die Gewebserkrankungen im Allgemeinen und ihre Rückwirkung auf den Gesammtorganismus. Erlangen 1865. S. 330 (Handbuch der allgemeinen und speciellen Chirurgie, herausgegeben von Pitha und Billroth. Bd. I). — Uhle und Wagner, Handbuch der allgemeinen Pathologie. Leipzig 1874. — E. Ziegler, Lehrbuch der allgemeinen und speciellen pathologischen Anatomie. Bd. I. S. 107. Jena 1889. — S. M. Lukjanow, Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle. S. 200. Leipzig 1891. — W. Podwyssozki. Grundlagen der allgemeinen Pathologie. Bd. I. S. 227. St. Petersburg 1891 (russisch).

3) J. Steinhaus, Ueber abnorme Einschlüsse in den Zellenkernen menschlicher Gewebe. Centralbl. f. allg. Pathologie u. pathol. Anatomie. 1891. S. 593. — Ueber Carcinomeinschlüsse. Virchow's Archiv. 1891. Bd. 126.

geschah mittelst der erwähnten Bürette. Die Dauer der Eingiessung haben wir immer notirt. Die Gesammtmenge der einverleibten Flüssigkeit betrug in der Mehrzahl der Fälle 300 Proc. der vorausgesetzten Blutmenge (= $^1/_{13}$ des Körpergewichts). Nach beendeter Infusion liess ich bald längere, bald kürzere Zeit verstreichen und tödtete das Thier durch Verschluss der Trachea; darauf folgte Autopsie, wobei wiederum Leberstückchen ausgeschnitten wurden. In manchen Versuchen wurde das Thier vor der Infusion nicht laparotomirt; alsdann benutzten wir zur Controle Objecte von Thieren, welche unter möglichst gleichen Bedingungen gelebt haben. Um das Oeffnen der Bauchhöhle unmittelbar vor der Infusion zu vermeiden, liess ich dieselbe erst nach mehreren Wochen der Controllaparotomie folgen. Es versteht sich von selbst, dass während der Infusion der Allgemeinzustand des Thieres, vor Allem aber die Thätigkeit der Speicheldrüsen und der Nieren aufmerksam beobachtet wurde. Um mikroskopische Präparate herzustellen, habe ich Leberstückchen theils in Sublimat, theils in Altmann'scher Flüssigkeit[1]) fixirt. Im ersten Falle wurden die Schnitte mehrfacher Färbung unterworfen, im zweiten mit Säurefuchsin und Pikrinsäure (nach der Vorschrift von Altmann) behandelt. Es war uns daher Gelegenheit gegeben, sowohl mit dem Zustand der Kerne, als auch mit demjenigen der Zellenleiber, resp. der Zellengranula bekannt zu werden.

Ausser den auf obige Weise angestellten Experimenten habe ich einige ergänzende Versuche an Thieren mit unterbundenen Nierengefässen vorgenommen; auch defibrinirtes Blut wurde einmal transfundirt. Die Versuchsanordnung war im Wesentlichen dieselbe.

Es erübrigt noch, einige Worte über das gewählte Untersuchungsobject zu sagen. Der Leber habe ich mich deshalb zugewandt, weil bereits von früheren Forschern angegeben wurde, dass bei der Infusion von Kochsalzlösung die Leber prall gefüllt erscheint; auch bei der Bluttransfusion kann dieses Organ an Grösse zunehmen.[2]) Angesichts der Thatsache, dass die Leber an Bindegewebe weniger reich ist, als andere bei hydrämischer Plethora stark anschwellende Körpertheile, war es besonders wichtig, den Zustand der Leberzellen kennen zu lernen.[3])

1) Die Elementarorganismen. Leipzig 1890.

2) Cohnheim und Lichtheim, l. c. — O. Leichtenstern, Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. 1891. Nr. 25. Ueber intravenöse Kochsalzinfusion bei Verblutungen. S. 256.

3) Hier sei auf die Beobachtungen von Pisenti hingewiesen. Derselbe hat festgestellt, dass während der Infusion grösserer Mengen Kochsalzlösung von der

Nun wollen wir die Versuchsprotokolle anführen.

I. Versuch. Männlicher Hund von 5330 g Körpergewicht. Am 11. Februar 1891 Blosslegung der V. jugularis ext. dextra und Laparotomie (unter Chloroform), um 11 h. Ein Stückchen Leber wird herausgeschnitten. Naht der Wunde. Um 11 h. 35 m. Beginn der Infusion von Kochsalzlösung. Das Eingiessen dauert bis 1 h. 45 m., d. h. 2 Stunden 5 Min. Während dieser Zeit ziemlich reichlicher Speichelfluss, auch Urin wird einige Male spontan abgegeben. Im Ganzen sind dem Thiere 300 Proc. der berechneten Blutmenge (5330 : 13) einverleibt worden. Um 2 h., d. h. 20 m. nach Infusion, wird das Thier durch Verschluss der Trachea getödtet. Es werden wiederum einige Stückchen Leber excidirt. Die Section ergiebt: in der Bauchhöhle grössere Mengen freier Flüssigkeit; das lockere subperitoneale Bindegewebe sulzig infiltrirt; Pankreas stark ödematös; Leber hat an Volumen erheblich zugenommen; Nieren klein, weich und blass; die übrigen Eingeweide sichtlich intact. Subcutanes Bindegewebe unverändert; Speicheldrüsen in demselben Zustande wie Pankreas.

II. Versuch. Männlicher Hund von 5200 g Körpergewicht. Am 20. Februar 1891 Blosslegung der V. jugularis ext. dextra und Laparotomie (unter Chloroform), um 10 h. 15 m. Ein Stückchen Leber wird herausgeschnitten. Um 10 h. 50 m. Beginn der Infusion von Kochsalzlösung, um 12 h. 15 m. Ende derselben. Das Eingiessen dauerte also 1 Stunde 50 Min. Während dieser Zeit reichlicher Speichelfluss, auch Abgang von Urin wurde einige Male notirt. Im Ganzen sind dem Thiere 300 Proc. der berechneten Blutmenge (5200 : 13) einverleibt worden. Um 2 h., d. h. 1 Stunde 45 Min. nach beendeter Infusion, Tödtung des Hundes durch Schluss der Trachea. Sectionsbefund wie im I. Versuche.

III. Versuch. Männlicher Hund von 5750 g Körpergewicht. Am 6. März 1891 Blosslegung der V. jugularis ext. dextra. Controlstückchen werden dem Thiere nicht entnommen. Um 12 h. Beginn der Infusion von Kochsalzlösung. Das Eingiessen dauert bis 2 h. 10 m., d. h. 2 Stunden 10 m. Während dieser Zeit reichlicher Speichelfluss, auch Urin wird einige Male spontan abgegeben. Im Ganzen sind dem Thiere 300 Proc. der berechneten Blutmenge (5750 : 13) einverleibt worden. Um 3 h., d. h. 50 m. nach beendeter Eingiessung, wird das Thier durch Schluss der Trachea getödtet. Es werden Leberstückchen excidirt. Sectionsbefund wie oben.

IV. Versuch. Männlicher Hund von 5820 g Körpergewicht. Am 15. Mai 1891 Blosslegung der V. jugularis ext. dextra. Controlpräparate nicht entnommen. Um 12 h. 35 m. Beginn der Infusion von Kochsalzlösung. Das Eingiessen dauert bis 1 h. 25 Min., d. h. 50 m. Während dieser Zeit reichlicher Speichelfluss und spontaner Urinabgang. Im Ganzen sind dem Thiere 300 Proc. der berechneten Blutmenge (5820 : 13) einverleibt worden. Um 3 h., d. h. 1 Stunde 35 Min. nach beendeter In-

Oberfläche der Leber Flüssigkeit tropfenweise abgesondert wird; das mikroskopische Verhalten der Leberzellen hat er aber nicht berücksichtigt. Beitrag zur Lehre von den Transsudaten. Centralblatt f. allg. Pathologie u. pathol. Anatomie. 1891. Nr. 17.

fusion, Laparotomie (unter Chloroform) und Excision von Leberstückchen. Um 9 h. Abends, d. h. 7 Stunden 35 Min. nach der Eingiessung, Tödtung des Thieres durch Schluss der Trachea. Es werden wiederum Leberstückchen ausgeschnitten. Sectionsbefund: in der Bauchhöhle geringe Menge von Flüssigkeit; Pankreas fast normal; Speicheldrüsen noch etwas angeschwollen.

V. Versuch. Männlicher Hund. Körpergewicht ist vor dem Versuch nicht bestimmt worden. Am 1. Juni 1891 Laparotomie und Excision eines Leberstückchens (unter Chloroform); Bauchnaht. Heilung per primam. Am 3. Juli 1891 Blosslegung der V. jugularis ext. dextra. Beginn der Infusion von Kochsalzlösung um 12 h. Das Eingiessen dauert bis 2 h., d. h. 2 Stunden. Während dieser Zeit spontaner Abgang von Urin und flüssigem Koth; Speichelfluss reichlich. Es sind 1300 ccm Kochsalzlösung eingegossen worden. Um 3 h., d. h. 1 Stunde nach Infusion, Tod durch Verschluss der Trachea. Das Körpergewicht des Thieres nach dem Tode sammt abgegangenem Urin und Koth 6000 g. Es sind demnach mehr als 300 Proc. der berechneten Blutmenge (6000 : 13) infundirt worden. Sectionsbefund: in der Bauchhöhle etwas Flüssigkeit, das Volumen der Leber hat ein wenig zugenommen; Pankreas und Speicheldrüsen ödematös.

VI. Versuch. Männlicher Hund von 5420 g Körpergewicht. Am 26. August 1891 Blosslegung der V. jugularis ext. dextra und Laparotomie (unter Chloroform), um 11 h. Ein Stückchen Leber wird ausgeschnitten. Ligatur der Gefässe der linken Niere. Bauchnaht. Um 12 h. Beginn der Infusion von Kochsalzlösung. Das Eingiessen dauert bis 3 h., d. h. 3 Stunden. Während dieser Zeit Speichelfluss ziemlich stark; reichliches Erbrechen flüssiger Massen; kein Urinabgang. Im Ganzen sind diesem Thiere 300 Proc. der berechneten Blutmenge intravenös eingegossen worden. Um 3 h. 30 m., d. h. 30 m. nach Infusion, Tod des Hundes durch Verschluss der Luftwege. Sectionsbefund: Oedeme mässig; Harnblase leer; die ligirte Niere stark cyanotisch, von prall-elastischer Consistenz, ihr Volumen vergrössert; die rechte Niere zu einer dünnwandigen Cyste umgewandelt. In der Cyste ein Spulwurm.

VII. Versuch. Männlicher Hund von 7200 g Körpergewicht. Am 2. September 1891 Blosslegung der V. jugularis ext. dextra und Laparotomie (unter Chloroform), um 11 h. 30 m. Excision eines Leberstückchens. Unterbindung der Gefässe der linken Niere. Bauchnaht. Um 11 h. 30 m. Beginn der Infusion von Kochsalzlösung. Die Eingiessung dauert bis 4 h., d. h. 2 Stunden 30 Min. Während dieser Zeit Speichelfluss stark, Harnentleerung mässig. Im Ganzen sind dem Thiere 600 Proc. der berechneten Blutmenge (7200 : 13) infundirt worden. Um 4 h., d. h. 1 Stunde nach der Eingiessung, Tod des Hundes durch Verschluss der Trachea. Sectionsbefund: in der Bauchhöhle grosse Menge blutiger Flüssigkeit, Pankreas stark vergrössert; Leber voluminös und blass; Submucosa und Subserosa des Magens auffallend angeschwollen; die unterbundene Niere voluminös, prall-elastisch, cyanotisch; die rechte Niere klein, weich, blass.

VIII. Versuch. 3 Monate alte Hündin von 3380 g Körpergewicht. Am 10. August 1891 Blosslegung der V. jugularis ext. dextra (ohne

Chloroform). Transfusion defibrinirten Hundeblutes beginnt um 1 h. Die Eingiessung dauert bis 3 h. 15 m., d. h. 2 Stunden 30 Min. Während dieser Zeit Speichelfluss recht stark, Erbrechen flüssiger Massen, reichlicher Kothabgang. Urin wird nicht abgegeben. Im Ganzen sind dem Hunde 138 Proc. der berechneten Blutmenge (3380 : 13) intravenös transfundirt worden. Um 4 h., d. h. 30 m. nach Transfusion, Tod durch Verschluss der Luftwege. Sectionsbefund: in der Bauchhöhle reichliche Menge Flüssigkeit; Pankreas ödematös; Leber an Volumen stark zugenommen, alle Organe strotzend mit Blut gefüllt, von dunkel-blaurother Farbe; Speicheldrüsen geschwellt.

Betrachtet man die angeführten Protokolle näher, so kommt man zunächst zu der Ueberzeugung, dass unsere makroskopischen Befunde mit denjenigen anderer Beobachter in vollem Einklang stehen. Auch bezüglich der Speichel- und Harnsecretion ist im Allgemeinen Gleiches zu verzeichnen. Wir wollen demnach alle hierher gehörenden Details bei Seite lassen und unsere ganze Aufmerksamkeit auf die Resultate mikroskopischer Untersuchung richten.

Beim Studium der auf geschilderte Weise hergestellten Leberpräparate bemerken wir einen auffallenden Unterschied zwischen den Bildern, welche von den Control- und von den Versuchsobjecten geboten werden. Dies gilt in besonders unzweideutiger Weise für die Versuche I, II und V, in welchen wir über das von den infundirten Thieren selbst herstammende Controlmaterial verfügen. Hier sind die Abweichungen offenbar der Ueberfüllung des Gefässsystems zuzuschreiben. Uebrigens sind die Veränderungen auch in allen anderen Versuchen so charakteristisch, dass es unmöglich wäre, über den wahren Sachverhalt zu zweifeln. Demgemäss wird es wohl am thunlichsten sein, eine allgemeine Beschreibung voranzuschicken und dieselbe erst nachträglich mit verschiedenen Detailbemerkungen zu ergänzen.

In den Controlpräparaten der Leber haben wir, wie es zu erwarten war, normale Verhältnisse angetroffen. Es ist besonders wichtig, zu betonen, dass in den Leberzellen normaler Thiere keine einzige Vacuole nachzuweisen war. Ganz anders verhielten sich die Präparate, welche nach Infusion von 300 Proc. indifferenter Kochsalzlösung den Hunden entnommen wurden. Hier erscheinen die Leberzellen, wenn auch nicht alle, so doch recht viele, mit Vacuolen versehen, welche meistentheils ungefärbt bleiben. Der Kürze halber will ich mich gleich jetzt auf die beigefügte Tafel III berufen. Die ersten 6 Zeichnungen illustriren dasjenige, was in den mit Sublimat fixirten und mit Hämatoxylin und Nigrosin gefärbten Objecten beobachtet wurde; Fig. 7 bezieht sich auf ein nach Altmann hergestelltes

Präparat. Wie das aus Figg. 1, 2, 3, 4 und 7 hervorgeht, können die Kerne in Betreff ihrer Form, Grösse und ihres Verhaltens gegen Farbstoffe die normalen Eigenschaften beibehalten. Doch nicht immer ist dies der Fall: Figg. 5 und 6 zeigen, dass hin und wieder die Form der Kerne durch unmittelbar anliegende Vacuolen beeinflusst werden kann; übrigens lassen sich auch dann keine augenfälligen Störungen im inneren Baue der Kerne u. s. w. wahrnehmen. Die Vacuolisirung der Zellen tritt in mannigfacher Weise auf. Mitunter erhalten wir den Eindruck, als ob das Zellenprotoplasma einfach aufgelockert wäre (Fig. 1). In anderen Fällen besitzen die Vacuolen eine ausgesprochene sphärische, ellipsoide oder ovoide Gestalt und heben sich scharf von der Umgebung ab (Figg. 2, 3 u. s. f.). Es fällt uns dabei besonders die Volumverschiedenheit der Vacuolen auf. Wie es sich aus dem Vergleich der Figg. 2 und 7 ergiebt, stehen die kleinsten von den Vacuolen ihren Dimensionen nach den Altmann'schen fuchsinophilen Granulis recht nahe, während die grössten in dieser Beziehung an Kerne erinnern.[1]) Was die grossen Vacuolen anbetrifft, so entstehen sie entweder durch das allmähliche Anwachsen, oder aber durch das Zusammenfliessen der kleineren (Figg. 3, 4 und 7). Ob eine Vacuolisirung der Kerne stattfindet, ist nicht immer mit Sicherheit zu entscheiden; wir haben aber auch Bilder gesehen, die nur im Sinne solcher Vacuolisirung zu deuten sind.

Dies sind im Allgemeinen unsere Befunde. Nun wollen wir einige ergänzende Bemerkungen machen. Wenn wir zu der Zeit, welche vom Anfang der Infusion bis zu ihrem Ende verflossen ist, diejenige hinzuaddiren, welche von da ab bis zur Entnahme des Leberstückchens post infusionem vergangen ist, so überzeugen wir uns, dass im Versuche II, III und V die entsprechenden Summen 3 Stunden 10 Min., 3 Stunden und 3 Stunden ausmachen; im I. und IV. Versuche — erste Hälfte — finden wir 2 Stunden 25 Min.; schliesslich ist im Versuche IV — zweite Hälfte — die von Beginn der Infusion bis zur Entnahme von Leberstückchen verflossene Zeit gleich 8 Stunden 25 Min. Was ergiebt sich aber hinsichtlich der Vacuolen? Die mikroskopische Untersuchung hat im Versuche III die zahlreichsten Vacuolen dargethan; fast ebenso zahlreich waren sie in den Versuchen II und V vertreten. Etwas schwächer fanden wir die Vacuolisirung im Versuche I und in der ersten Hälfte des Versuchs IV ausgeprägt. Gar keine Vacuolen sind in der zweiten Hälfte des letztgenannten Versuchs IV gefunden worden. Daraus entnehmen wir, dass zur

1) Alle Zeichnungen sind bei einer und derselben Vergrösserung ausgeführt worden.

Bildung von Vacuolen eine gewisse, übrigens nicht allzulange Zeit nöthig ist, und dass die Vacuolen nur einige Stunden in statu quo verbleiben, nach deren Ablauf sie zu schwinden pflegen. Diese interessante Thatsache beweist, dass die Vacuolisirung eine nur vorübergehende Erscheinung ist: durch das Einführen grösserer Mengen von Flüssigkeit in das Gefässsystem des Thieres zwingen wir die Leberzellen, ihre innere Structur gewissermaassen zu ändern; dabei finden aber keine tieferen Störungen in den Leberzellen statt, so dass dieselben schon bald ad normam zurückkehren.

Es unterliegt also keinem Zweifel, dass die Zellen der Leber sich mit Wasser, resp. Lymphe oder Transsudat beladen können. In innigem Zusammenhang steht damit das Factum, dass die Vacuolen, wie dies bereits hervorgehoben wurde, in der Mehrzahl der Fälle ungefärbt bleiben. Dass die unter genannten Bedingungen auftretenden Vacuolen keine Fettkörner sind, ist aus Fig. 7 ersichtlich, wo die Osmiumreaction an wahren Fettgranulis sich in typischer Weise abspielt, und wo unsere Vacuolen gar keine Schwärzung erfahren. Dass wir hier nicht mit Glycogen zu thun haben, ergiebt sich theils aus dem Vergleich mit Controlpräparaten, theils aus der Form der Vacuolen. Dass dies weder Mucin, noch Colloid sein kann, ist aus dem Verhalten manchen Farbstoffen gegenüber zu schliessen; es sei hier z. B. Safranin genannt, welches in diesem Falle keine typische Metachromasie zeigt. Wir müssen daher einräumen, dass zur Bildung dieser Vacuolen das Wasser das Meiste beiträgt. Dagegen spricht keineswegs der Umstand, dass die Vacuolen mitunter von diesem oder jenem Farbstoffe in minimalem Grade tingirt erscheinen: es versteht sich ja von selbst, dass das Wasser an mancherlei Substanzen, wie z. B. Eiweissstoffe u. s. w., gebunden sein kann. Auf diese Weise lässt sich behaupten, dass unsere künstliche Vacuolisirung als hydropische Durchtränkung anzusprechen ist.

Den Entstehungsmechanismus dieser hydropischen Durchtränkung anlangend, so erhebt sich zunächst die Frage: Werden hierbei die structurlosen Zellenbestandtheile mit Wasser, resp. Lymphe oder Transsudat bereichert, oder aber die Structurelemente der Zellen, resp. ihre Granula, Kernkörperchen u. s. w.? Die bejahende Beantwortung der ersten Hälfte dieser Frage schliesst keineswegs eine gleichsinnige Beantwortung der zweiten Hälfte aus. In der That muss der Flüssigkeitsstrom, um in die Granula zu dringen, erst den structurlosen Boden passiren, in dem dieselben eingebettet sind. Demgemäss sollte die oben aufgestellte Frage etwas modificirt werden. Wir wünschen eigentlich zu erfahren, wo die Flüssigkeit sich vorwiegend anhäuft,

nicht aber, in welchen Theilen der Zelle dieselbe sich ausschliesslich ansammelt. Ich erlaube mir, an dieser Stelle folgende Vermuthung provisorisch auszusprechen: Es ist wahrscheinlich, dass manche Vacuolen nichts Anderes als die durch den Flüssigkeitsstrom veränderten, aufgequollenen und an fuchsinophilen Substanzen verarmten Granula sind; dasselbe gilt — mutatis mutandis — auch von den Kernkörperchen. Halten wir die Vacuolen für umgewandelte Granula, so wird es uns verständlich, warum dieselben eine so distincte, den Granulis selbst zukommende Form (eines Sphäroids, Ellipsoids oder Ovoids) besitzen. Auch wird es uns einleuchten, warum die winzigsten von den Vacuolen ihrer Grösse nach von den fuchsinophilen Granulis nicht zu unterscheiden sind. Dieser Annahme entspricht auch die Thatsache, dass sogar dicht neben einander liegende Vacuolen keine allzugrosse Neigung zu confluiren haben (Fig. 5). Dass nicht alle Granula zu Vacuolen werden, kann uns nicht verwundern. Es ist ja bekannt, dass beim Verfettungsprocess Gleiches stattzufinden pflegt. Hier muss, glaube ich, auch daran erinnert werden, dass die scheinbar gleichwerthigen biologischen Elemente in verschiedenem Grade widerstandsfähig sind. Als Beispiel möge das Verhalten rother Blutkörperchen den Salzlösungen gegenüber dienen: die einen Blutkörperchen behaupten ihre Integrität viel länger als die anderen, wiewohl zwischen den einen und den anderen keine wahrnehmbaren Unterschiede sich erkennen lassen. Ferner ist es hinlänglich bekannt, wie ungleich einzelne Leberzellen auf die Einwirkung mancher im Blute kreisender Gifte zu antworten pflegen: wir bekommen in der Leber hier und da nekrotische Herde, welche zeigen, dass auch unter den so einförmigen Leberzellen neben lebenskräftigen recht hinfällige Elemente vorkommen. Man braucht nur einen Schritt weiter zu thun, um analoge Verhältnisse auch für die Structurelemente einer und derselben Zelle anzunehmen. Nicht so einfach ist es mit dem refractären Verhalten der Vacuolen gegen das Altmann'sche Tinctionsverfahren bestellt. Warum bekommen wir denn keine Uebergangstöne, resp. keine allmähliche Abschwächung der Farbe, vielmehr einen scharfen Uebergang von gefärbten zu ungefärbten Elementen?

In Anbetracht des oben Gesagten kann bei hydropischer Durchtränkung der Zellen ihren Structurelementen eine gewisse Rolle zugestanden werden. Doch möchte ich noch einmal nachdrücklich bemerken, dass alle darauf bezüglichen Schlüsse nur provisorischen Charakter haben.

In den 5 ersten Versuchen wurden den Thieren zwar grosse, aber bei Weitem nicht maximale Quantitäten indifferenter Kochsalz-

lösung infundirt. Es ist recht wahrscheinlich, dass auch bei geringeren Mengen Vacuolen auftreten werden. Die Grenze anzugeben, bis zu welcher wir herabsteigen dürfen, ohne die Aussicht auf Vacuolisirung der Leberzellen zu verlieren, bin ich jedoch nicht in der Lage.

Zum Schlusse sind noch die Resultate der 3 letzten Versuche zu besprechen.

Im Versuche VI und VII haben wir mit der Ausschaltung der Nieren zu thun (im Versuche VII wurde die Ligatur nur auf die Gefässe der linken Niere angelegt; in Hinsicht auf die pathologischen Veränderungen in der anderen Niere darf aber behauptet werden, dass hier beide Organe unthätig waren). In den Lebern dieser Thiere haben wir eine recht grosse Anzahl von Vacuolen gefunden. Obgleich in beiden letztgenannten Versuchen recht differente Mengen von Flüssigkeit eingegossen wurden, liessen sich keine auffallenden Unterschiede in der Vacuolisirung constatiren. Es sei hier beiläufig bemerkt, dass im Versuche VII, in welchem 600 Proc. indifferenter Kochsalzlösung verbraucht wurden, ein ausserordentlich starkes Oedem der Submucosa und Subserosa des Magens beobachtet wurde.[1])

Im Versuche VIII haben wir dem Hunde 138 Proc. defibrinirten Blutes transfundirt. Das Thier ist 30 Min. nach der Operation getödtet worden. Neben stark dilatirten Blutgefässen konnten wir in den Leberzellen zahlreiche Vacuolen des obigen Typus beobachten. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass auch diese Vacuolen ihre Entstehung der verstärkten Transsudation verdanken. Es sei hier der Versuche von Cohnheim und Lichtheim gedacht, welche zeigen, dass auch beim Eingiessen unveränderten homogenen Blutes die Localisation von Oedemen dieselbe bleibt, wie bei Infusion von Kochsalzlösung; die Oedeme waren übrigens im ersten Falle schwächer ausgedrückt, als im zweiten.

Aus der vorliegenden Mittheilung ersehen wir, dass die mikroskopische Untersuchung der Leber bei künstlicher hydrämischer Plethora zu manchen Erwägungen Veranlassung giebt, welche nicht nur für die Lehre von der hydrämischen Plethora, sondern auch für die Lehre von der hydropischen Durchtränkung der Zellen und von der Lymphbildung von Bedeutung sind.

1) Ich möchte an dieser Stelle erwähnen, dass in den (nicht ausgeschalteten) Nieren sämmtlicher Versuchsthiere die Altmann'schen Granula verschiedene Dimensionen aufweisen. Während die Epithelzellen der einen Harnkanälchen mit verhältnissmässig grossen Körnchen erfüllt erscheinen, besitzen die anderen Harnkanälchen nur recht kleine fuchsinophile Granula.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel III.)

Sämmtliche Bilder sind mit Hülfe der Abbe'schen Camera ausgeführt worden. — Zeiss, Apochromatische Oelimmersion, num. Ap. 1,30, äquiv. Brennweite 2,0; Comp.-Ocular 8.

Figg. 1—6. Leberzellen mit Vacuolen. Fixirung mittelst Sublimat. Färbung mit Hämatoxylin und Nigrosin.

Fig. 7. Gruppe von Leberzellen mit Vacuolen, fuchsinophilen Granulis und Fettkörnern. Fixirung und Färbung nach Altmann.

XX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.

Ueber chronische Ozonvergiftung.

Von

Hugo Schulz.

Die nachfolgenden Versuche, angestellt in Gemeinschaft mit den Herren Dr. du Mont und Dr. F. Simon, hatten den Zweck, festzustellen, ob Ozon, chronisch wirkend, charakteristische Veränderungen an bestimmten Organen auftreten lasse. Es erschien von vornherein möglich, auf diese Weise über die Angriffspunkte des Ozon im thierischen Organismus noch weitere Aufschlüsse zu erhalten, als sie uns bisher, zumal durch die für die ganze Ozonfrage maassgebenden Arbeiten von Binz [1]), geworden sind. Auch war daran zu denken, ob sich nicht als eines der zu erwartenden Endresultate eine gewisse Aehnlichkeit finden würde im Verhalten des Ozon und der durch ihre typische Stellung zum Sauerstoff so besonders gekennzeichneten Glieder der Stickstoffgruppe.

Die Methode der einzelnen Versuche war folgende: Als Aufenthalt für die der Ozonwirkung ausgesetzten Thiere diente derselbe Apparat, den ich bereits in diesem Archiv, Bd. XXVII. S. 316 eingehend beschrieben habe. Das Innere der Glocke communicirte wiederum mit einer kräftig wirkenden Wasserluftpumpe. Die Communication gestattete das Einführen eines mit Jodkaliumkleister bestrichenen Papierstreifens vor jedem Versuch. Von der anderen Seite trat die ozonisirte Luft in das Glockeninnere ein. Aus dem durchaus gut ventilirten Garten des benachbarten physiologischen Instituts wurde mit Hülfe einer besonderen Röhrenleitung aus einer Höhe von etwa 7 m die atmosphärische Luft zunächst durch zwei grosse, mit Chlorcalcium gefüllte Trockenthürme, dann durch einen nur mit Glasperlen beschickten Thurm der Ozonröhre zugeführt. Die letztgenannte Vorlage hatte den Zweck, eine unmittelbare Verbindung zwischen der Ozonröhre und den Trockenthürmen zu vermeiden. Eine doch immer-

1) Berl. klin. Wochenschr. 1882. Nr. 1, 2, 43 und 1884. Nr. 40. Vgl. auch den Artikel „Ozon" in Eulenburg's Real-Encyklopädie 1888. Bd. XV.

hin denkbare Communication von Ozonspuren mit dem Chlorcalcium und die daraus möglicher Weise entstehenden Complicationen der Versuche wurden so verhütet. Zum Ozonisiren der Luft diente eine doppelte Graf'sche Ozonröhre, die mit einem grossen Ruhmkorff'schen Inductionsapparate in Verbindung gesetzt war. Dieser wurde zu Beginn der einzelnen Versuche von 2, später von 3 Grove-Elementen versorgt. Die Höhe der Thonzellen betrug 15 cm. Dichtungen waren in der ganzen Leitung der ozonisirten Luft aufs Möglichste beschränkt. Wo sie nicht zu umgehen waren, standen die Glasröhren in Contact und waren durch Paraffin mit übergezogener Wachsdecke verbunden. Als äusserste Decke wurde über die Verschlüsse noch eine vielfache Schicht einer Mischung von Harz und Wachs übergestrichen. Die so gewonnenen Verschlüsse haben sich im Verlauf der ganzen Untersuchung gut bewährt.

Eine Selbstvergiftung der Thiere durch Kohlensäure war bei unserer Versuchsanordnung ausgeschlossen. Wir haben einen grossen Dachshund Stunden lang bei in Gang gesetzter Ventilation ohne Ozonzufuhr unter der Glocke zubringen lassen, ohne dass das Thier die geringste Abweichung in seinem Verhalten hätte erkennen lassen.

Von einer quantitativen Bestimmung des Ozongehaltes der durchgeleiteten Luft haben wir abgesehen, da dieselbe zunächst von gar keinem Interesse für uns war. Dass überhaupt Ozon durchging, sahen wir an den Veränderungen des Jodkaliumkleister-Papiers. Jedesmal wenn nach Schluss der einzelnen Versuche die Glocke gelüftet wurde, um die Thiere herauszulassen, verbreitete sich ein deutlicher Ozongeruch aus derselben. Einige Male zog bei dieser Gelegenheit eine förmliche Ozonwolke durch das Zimmer, die noch in einer Entfernung von 4—5 Schritten von dem Apparate deutlich verspürt wurde. Wiederholt auch beobachteten wir, dass der Pelz der Thiere noch eine kleine Zeit, nachdem sie aus der Glocke heraus waren, deutlich nach Ozon roch.

Da, soweit mir bekannt, Berichte über chronische Einwirkung des Ozon bisher nicht vorliegen, so mag es mir gestattet sein, den Verlauf der Versuche etwas eingehender mitzutheilen. Die Sectionsberichte verdanke ich ausnahmslos meinem Collegen Grawitz.

Versuch 1. Graues, ausgewachsenes Kaninchen.

16. Juni. Anf.	9 h. 20 m.	Das Thier sitzt ruhig da, Resp. 80 pro Min.
	9 h. 35 m.	Beginnende Unruhe, zuckt wiederholt zusammen.
	9 h. 40 m.	Das Thier athmet mit offenem Maule.

	9 h. 50 m.	Die Athmung ist ruhig, in Zwischenräumen von mehreren Minuten eigenthümlich krampfhafte Zuckungen unter heftigem Umherwerfen des Kopfes. Reibt sich wiederholt die, mit einem durch Bisswunde früher entstandenen brandigen Defect behaftete Schnauze.
	10 h. 10 m.	Resp. 48, langgezogen.
	10 h. 20 m.	Schluss.
17. Juni. Anf.	10 h. 15 m.	
	10 h. 25 m.	Zuckungen durch den ganzen Körper.
	10 h. 35 m.	Anhaltendes allgemeines Zittern, Kaubewegungen.
	10 h. 45 m.	Schluss.
18. Juni. Anf.	11 h. 45 m.	
	12 h. — m.	Kaubewegungen, krampfhaftes Zucken durch den ganzen Körper.
	12 h. 10 m.	Die Resp. wird angestrengt.
	12 h. 15 m.	Schluss.
19. Juni. Anf.	10 h. 15 m.	
	10 h. 20 m.	Vereinzelte Zuckungen, Thier schreckt wiederholt zusammen.
	10 h. 25 m.	Die Zuckungen werden stärker und häufiger. Beginnende Salivation.
	10 h. 40 m.	Der Speichelfluss hält an. Resp. erschwert, dyspnoetisch.
	10 h. 45 m.	Schluss.
20. Juni. Anf.	4 h. 45 m.	
	4 h. 55 m.	Schütteln durch den ganzen Körper.
	5 h. — m.	Das Thier wird unruhig, athmet mit geöffnetem Maule.
	5 h. 15 m.	Schluss.
22. Juni. Anf.	9 h. — m.	Ausser vereinzelten krampfhaften Zuckungen wurde während des Versuches nichts Besonderes wahrgenommen.
	10 h. — m.	Schluss.

In der folgenden Nacht verendete das Thier. Es hatte im Ganzen in 6 Tagen 4 Stunden unter der Glocke zugebracht. Section: Völlig normale Organe, keine Entzündung der Trachealschleimhaut.

Versuch 2. Weisses, ausgewachsenes Kaninchen.

17. Juni. Anf.	10 h. 45 m.	
	10 h. 55 m.	Das Thier sitzt, langsam athmend, ruhig unter der Glocke.
	11 h. — m.	Beginnende Zuckungen wie im vorigen Versuch. Das Thier schüttelt sich wiederholt.
	11 h. 05 m.	Zitternde Bewegungen in den Kaumuskeln.
	11 h. 20 m.	Die krampfhaften Zuckungen dauern an.

	11 h. 40 m.	Das Thier macht den Eindruck grosser Müdigkeit.
	11 h. 45 m.	Schluss.
18. Juni. Anf.	11 h. 45 m.	
	11 h. 50 m.	Zuckungen durch den ganzen Körper.
	12 h. — m.	Das Thier liegt mit geschlossenen Augen am Boden.
	12 h. 10 m.	Wiederholtes Schütteln.
	12 h. 50 m.	Schluss.
19. Juni. Anf.	10 h. 45 m.	
	10 h. 55 m.	Wird sehr unruhig, macht Befreiungsversuche. Resp. angestrengt bei geöffnetem Maule.
	11 h. — m.	Wischt sich wiederholt die Schnauze, beginnende Salivation.
	11 h. 05 m.	Beginnende Dyspnoe, Respirationsbewegungen geschehen ruckweise, die Salivation hält an.
	11 h. 15 m.	Schluss.
20. Juni. Anf.	4 h. 45 m.	
	5 h. — m.	Allgemeine Zuckungen.
	5 h. 15 m.	Schluss.
22. Juni. Anf.	9 h. — m.	
	9 h. 45 m.	Das Thier sitzt anscheinend schläfrig unter der Glocke, hier und da vereinzelte Zuckungen.
	10 h. — m.	Schluss.

23. Juni—6. Juli. In dieser Zeit brachte das Thier an 12 Tagen noch 19 Stunden unter der Glocke zu, ohne dass sich in seinem Verhalten im Vergleich zu den vorigen Tagen etwas Besonderes gezeigt hätte. Am 7. Juli wurde es todt gefunden.

In 17 Tagen hatte das Thier im Ganzen 22 Stunden in der Ozonatmosphäre zugebracht. Section: Am linken Ohr ein begrenzter, eiterig entzündeter Herd mit Perforation der Haut. Organe der Bauchhöhle normal. Im Herzen gut geronnenes Blut, Herzmuskel blassroth, völlig transparent. Beide Lungen an ihrer Oberfläche von zarter, durchscheinender Pleura überzogen. Ihre Farbe zeigt eine sehr deutlich hervortretende Sprenkelung, indem hellrosa lufthaltige Partien mit blutrothen, etwas glasig aussehenden, unregelmässigen kleinen Herdchen abwechseln. Auf dem Durchschnitt quillt reichliche schaumige Flüssigkeit über die Schnittfläche. Die rothen Herdchen bestehen aus stark ödematösen Abschnitten. Das Oedemwasser ist klar. Die kleinsten Bronchien treten als weisse Figuren aus dem ödematösen Gewebe hervor. Die grossen Bronchien enthalten reichlich Schaum, ihre Schleimhaut ist glatt, durch venöse Hyperämie gleichmässig blauroth.

Versuch 3. Grosses, ausgewachsenes Kaninchen.

18. Juni. Anf.	12 h. 15 m.	
	12 h. 30 m.	Beginnende Salivation.
	12 h. 40 m.	Die Salivation hält an, die Resp. ist sehr angestrengt, das Maul geöffnet.

	1 h. — m.	Der Speichelfluss hat an Intensität abgenommen. Das Thier liegt auf dem Bauche.
	1 h. 15 m.	Schluss.
19. Juni. Anf.	11 h. 15 m.	
	11 h. 30 m.	Leichte Salivation, Kaubewegungen.
	11 h. 45 m.	Schluss.
20. Juni. Anf.	4 h. 45 m.	
	5 h. 05 m.	Salivation, Zuckungen durch den ganzen Körper.
	5 h. 15 m.	Schluss.

Vom 21. bis 30. Juni brachte das Thier noch 45 Stunden unter der Glocke zu, die Symptome, an und für sich nicht sehr ausgeprägt, blieben den bereits geschilderten ähnlich. Am 30. Juni trat der Tod ein. Im Ganzen hatte das Thier in 12 Tagen 47 Stunden unter der Glocke verweilt.

Section: Im Herzen weiches, dunkelrothes Gerinnsel und flüssiges Blut. Linker Ventrikel stark contrahirt, rechter schlaff. Musculatur beiderseits frischroth, unverändert. Die Lungen collabiren nicht bei der Herausnahme, ihre Oberfläche ist hellroth. Beim Aufschneiden entleert sich sehr reichliches Blut mit Schaum und wenig klare Oedemflüssigkeit. In den Bronchien farbloses, zähes, etwas fadenziehendes Secret. Nirgends findet sich Hepatisation, dagegen grössere Emphysemstellen an den freien Rändern. In der Trachea findet sich eine gleichmässige, starke Injection in die kleinsten Gefässverzweigungen. Im Kehlkopf nur minimale Röthung. Milz und Leber ziemlich blutreich, die übrigen Bauchorgane unverändert.

Versuch 4. Zwei grosse Katzen.

		A	B
16. Juni. Anf.	7 h. 15 m.		
	7 h. 35 m.	Resp. 44.	Resp. 50.
	7 h. 40 m.	Beginn reichlicher Salivation. Das Thier athmet mit geöffnetem Maule, aus dem der Speichel sich in zahlreichen dicken Tropfen entleert. R. 80.	
	7 h. 45 m.	Die Salivation dauert fort. Resp. 100.	Resp. 90.
	7 h. 50 m.	Der Speichel wird zäh, fadenziehend.	
	8 h. — m.	Dicker, glasheller Schaum (wie ein Eiszapfen) hängt vom Maule des Thieres bis auf den Boden herab.	Spärliche Salivation. Resp. 110.
	8 h. 15 m.	Schluss.	
17. Juni. Anf.	8 h. 15 m.		
	8 h. 30 m.	Beginnende Salivation.	Resp. 120, sehr oberflächlich.
	8 h. 40 m.	Resp. 90.	
	8 h. 45 m.	Schluss.	

		A	B
8. Juni. Anf.	11 h. 15 m.		
	11 h. 30 m.	Salivation anfänglich in Tropfen, dann fadenziehend. Die Fäden sind dick, glashell.	Resp. unregelmässig, abwechselnd langsam und schneller.
	11 h. 40 m.		Salivation beginnt und gestaltet sich wie bei A. R. 120.
	11 h. 45 m.	Schluss.	
9. Juni. Anf.	8 h. 45 m.		
	8 h. 50 m.	R. unregelmässig. Langsamere Athemzüge wechseln mit Phasen stark beschleunigter Athmung.	
	8 h. 55 m.		Resp. gleichfalls beschleunigt, in Absätzen.
	9 h. — m.	Beginnende Salivation, die, anfänglich in Tropfen erfolgend, nach 10 Min. wieder fadenziehend wird.	
	9 h. 05 m.		Keine Salivation. Resp. etwas ruhiger als vorher.
	9 h. 15 m.	Schluss.	
). Juni. Anf.	3 h. 45 m.	Heute zeigten beide Thiere ausser mässig beschleunigter Respiration nichts Abnormes. Salivation trat nicht ein.	
2. Juni. Anf.	7 h. 10 m.		
	7 h. 40 m.	Tropfende, nach 5 Min. fadenziehende Speichelsecrection.	
	7 h. 45 m.	Resp. 90, angestrengt.	
	8 h. — m.		Resp. 120. Spärliche Salivation.
	8 h. 05 m.	Schluss.	
3. Juni. Anf.	11 h. 30 m.		
	11 h. 45 m.	Speichelfluss.	
	12 h. — m.	Beide Thiere athmen angestrengt mit offenem Maule.	
	12 h. 05 m.	Grosse Unruhe, schreit.	
	12 h. 30 m.	Schluss.	

		A	B
24. Juni. Anf.	10 h. — m.		
	10 h. 30 m.	Salivation, beschleunigte Athmung.	
	11 h. — m.		Salivation.
	11 h. 40 m.	Resp. 120. Starke Salivation.	Das Thier liegt auf der Seite, R. 180, Lippen und Zunge deutlich cyanotisch.
	12 h. — m.	Schluss.	
25. Juni. Anf.	8 h. — m.		
	8 h. 30 m.	Starke, schleimige Salivation.	Resp. 180.
	9 h. 20 m.	Resp. 120. Sitzt mit zugekniffenen Augen, Maul weit offen.	R. 200. Cyanose wie gestern.
	10 h. — m.	Schluss.	
26. Juni. Anf.	11 h. 15 m.		
	12 h. — m.	Beginn des Speichelflusses.	
	12 h. 30 m.	Starke Salivation, Athmung beschleunigt, angestrengt.	Mässige Salivation, Athmung wie bei A, geringe Cyanose der sichtbaren Schleimhäute.
	1 h. 15 m.	Schluss.	
27. Juni. Anf.	6 h. 15 m.		
	6 h. 50 m.	Thier ist sehr matt.	Erbrechen. R. 120, unregelmässig.
	7 h. — m.	Resp. 100.	
	7 h. 15 m.	Die Salivat. beginnt wieder in Tropfen, wird um	
	7 h. 20 m.	fadenziehend.	Leichte Salivat.
	8 h. — m.	Resp. 180, unregelmässig, bei geöffnetem Maule.	Der Speichelfluss hat zugenommen, dicke Fäden hängen vom Maule herab. Resp. 200.
	8 h. 10 m.	Grosse Unruhe, Befreiungsversuche.	
	8 h. 50 m.	Liegt schwer athmend am Boden.	
	9 h. — m.	R. 180. Grosse Unruhe, schreit, richtet sich auf, bricht wieder zusammen. Die Athmung wird aus-	Starke Dyspnoe und Cyanose.

A

	gesprochen krampfhaft und nimmt an Frequenz schnell ab. Da das Ende droht, wird nun
9 h. 15 m.	die Glocke gelüftet. Das Thier ist hochgradig dyspnoetisch, alle sichtbaren Schleimhäute, auch die Haut an den Pfoten blau gefärbt. Nach der Entfernung aus der Ozonatmosphäre liegt das Thier anfangs regungslos am Boden. Die Athmung hebt sich langsam wieder.
9 h. 25 m.	Resp. 120. Streckbewegungen in den Extremitäten.
9 h. 35 m.	Resp. 90 unter giemendem Geräusch.
9 h. 40 m.	Krampfhaftes Zucken, Pupillen erweitert.
9 h. 45 m.	Tod. Aus der Nase entleert sich dünnflüssiges Secret.

B wurde am 29. Juni, sowie am 1. und 2. Juli noch unter die Glocke gebracht und zwar jedesmal 2 Stunden lang. Die Symptome blieben den bisher geschilderten ähnlich. Am 2. Juli erfolgte nach Ablauf der zweiten Stunde der Exitus unter Suffocationserscheinungen. A hatte in 11 Tagen 14 Stunden, B in 14 Tagen 21 Stunden in der Ozonatmosphäre verweilt.

Die Section beider Thiere erfolgte jedesmal kurz nach dem Tode. Sie ergab bei A: Blut von normaler Farbe, flüssig. Herzmuskel etwas schlaff, Klappen zart, Trübung oder Fettmetamorphose nicht erkennbar. Beide Lungen zeigen durchweg auffallend grosse und deutliche Alveolen mit Oedemwasser gefüllt und unregelmässigem, zumal an den scharfen Rändern auffallend geringem Blutgehalt. Auf dem Durchschnitt deutliche ödematöse Durchtränkung des peribronchialen Bindegewebes. In den Bronchien klarer, wenig Blut enthaltender Schaum. Nirgends Hepatisation. Trachea und Larynx enthalten farblosen Schaum, ihre Schleimhaut ist völlig intact. In den Nieren weitgehende Fettmetamorphose der Ränder. Leber etwas schlaff, von ungleichmässigem Blutgehalt. Kleine fleckige Fettinfiltrationen wechseln mit fettarmen Abschnitten ab. Die übrigen Bauchorgane normal.

B: Linker Herzventrikel eng contrahirt, rechter schlaff und weich. Beide Lungen ohne jegliches Oedem, durchaus lufthaltig, wenig collabirt. Am untersten basalen Abschnitt der rechten Lunge ein frischer, annähernd keilförmiger Blutherd. In den grossen Bronchien beiderseits blutiger Schleim in reichlicher Menge bis zur Trachea hinauf. Larynx und Trachea enthalten wenig Blut, nach dem Abspülen desselben erscheint ihre Schleimhaut anämisch und völlig intact. Nieren sehr gross, ausgesprochene Fettmetamorphose. Alles Uebrige normal.

Versuch 5. Grosse Katze.

Das Thier brachte in 21 Tagen im Ganzen 41 Stunden unter der Glocke zu. In ihrem Verhalten wich sie von dem in Versuch 4 benutzten Thieren nicht wesentlich ab. Auch bei ihr zeigte sich 5—15 Minuten nach Einathmung des Ozons Speichelfluss in der vorher schon ge-

schilderten Weise. Die Respirationsthätigkeit zeigte sich gleichfalls ähnlich verändert wie im Versuch 4. Ihre Frequenz betrug z. B. am zweiten Versuchstage innerhalb einer halben Stunde 90—150—180 und nahm im Verlauf der Folgezeit mehr und mehr den dyspnoetischen Charakter an. Die Section ergab starkes acutes Lungenödem, Schaum in den Bronchien, Trachealschleimhaut intact, anämisch. Herz und alle übrigen Organe normal.

Eine deutliche Abweichung von dem Verhalten der bisher beobachteten Thiere ergab sich im folgenden Versuch.

Versuch 6. Zwei junge Katzen, C und D.

26. Juni. Anf.	9 h. 15 m.	
	9 h. 40 m.	Beide Thiere liegen schlafend am Boden, bei stärkerem Geräusch von aussen her werden sie wieder munter.
	11 h. 15 m.	Schluss.
27. Juni. Anf.	11 h. 40 m.	
	12 h. 30 m.	Katze C schläft, D ist offenbar müde, salivirt.
	1 h. 10 m.	Schluss.

In den folgenden 18 Tagen wiederholte sich durchgehends dasselbe Bild, auch wenn die Thiere 3 Stunden lang unter der Glocke blieben. Regelmässig schliefen sie kürzere oder längere Zeit nach Beginn des Versuchs ein, erwachten nach einiger Zeit, um dann wieder weiter zu schlafen. Salivation wurde nicht mehr bemerkt. Dieselbe trat bei A erst am 23. Juli, bei B am 27. Juli wieder auf. Vom 25. Juli ab zeigten sich schwerere Störungen Seitens der Respiration, sie wurde zunehmend angestrengter, aus der Glocke genommen erholten sich die Thiere immer nur langsam. Sie starben beide fast gleichzeitig in der Ozonatmosphäre, nachdem sie in 30 Tagen 62 Stunden unter der Glocke verweilt hatten. Die Section ergab bei beiden Thieren übereinstimmende Resultate: Nach Eröffnung des Thorax retrahiren die Lungen sich nicht, sie bedecken den Herzbeutel fast ganz. Emphysem ist besonders stark an den scharfen Rändern, aber auch sonst allerwärts erkennbar. Die Lungenoberfläche sieht marmorirt aus, die ganz hellen, emphysematösen Partien heben sich deutlich von den dunkleren, graurothen, luftarmen Stellen ab. Lungenparenchym in den abhängigen Theilen sehr blutreich, Schnittfläche grauroth und dunkelroth gesprenkelt; es lässt sich von ihr eine schaumig-wässerige und blutige, an vielen Stellen etwas trübe Flüssigkeit abstreichen. Rechter Vorhof und Ventrikel dilatirt und strotzend mit theils flüssigem, theils geronnenem Blut gefüllt. Der linke Ventrikel ist contrahirt und leer. Die Trachealschleimhaut normal, die Trachea selbst bis in den Larynx hinauf mit dickem Schaum gefüllt. Pleura glatt und glänzend. — Die Nieren zeigten totale fettige Metamorphose in der Rindensubstanz, die Marksubstanz unverändert. In der Leber fanden sich nur in den peripheren Theilen der Acini Fetttröpfchen. Die mikroskopische Untersuchung des Herzmuskels ergab Fettmetamorphose desselben.

Versuch 7. Schwarze, mittelgrosse Hündin.

Mai. Anf.	11 h. 30 m.	
	11 h. 35 m.	Würgebewegungen. Resp. wegen der Unruhe des Thieres nicht zu zählen.
	11 h. 40 m.	Die Brechbewegungen wiederholen sich, Salivation und Thränenträufeln stellen sich ein, häufiges Gähnen.
	11 h. 45 m.	Legt sich nieder, wechselt häufig die Lage.
	11 h. 48 m.	Die Exspiration wird stossend, Resp. 48, starkes Würgen.
	11 h. 50 m.	Resp. 60. Das Thier liegt mit geschlossenen Augen, reagirt zwar auf Anklopfen an die Glocke, bleibt aber liegen.
	11 h. 55 m.	Starke Salivation; angestrengtes, abdominelles Athmen, der Kopf liegt auf der Seite.
	12 h. 30 m.	Erbrechen von dünnflüssigem, schleimigem Material.
	12 h. 45 m.	Zunehmende Mattigkeit, Resp. 80, das Thier hat sich wieder aufgesetzt.
	12 h. 53 m.	Husten und Würgen.
	1 h. 10 m.	Wird sehr unruhig, Resp. 110; Erbrechen schleimiger Massen.
	1 h. 30 m.	Schluss.
Mai. Anf.	11 h. 15 m.	
	11 h. 25 m.	Langes, tiefes Gähnen.
	11 h. 30 m.	Das Thier legt sich nieder, Resp. 38.
	11 h. 45 m.	Würgebewegungen, Thränen des linken Auges, Resp. 50.
	12 h. — m.	Liegt matt am Boden, steht dann in grosser Unruhe wieder auf, winselt und heult.
	12 h. 15 m.	Thränen beider Augen, Resp. 88, keine Salivation.
	1 h. 15 m.	Schluss.

Bis zum folgenden Tage schien der Hund gesteigerte Fresslust zu en, wie vorher. Am 29. Mai wieder unter die Glocke gebracht, wieder-;en sich die Symptome vom 28. Die Respirationsfrequenz betrug in 2 Stunden der Versuchsdauer 60—70—100. Entleerter Harn ergab vorgenommener Prüfung keinerlei pathologische Bestandtheile. Am Mai um 10 Uhr wieder in die Ozonatmosphäre gebracht, stieg die emfrequenz des Thieres innerhalb 2 Stunden von 44 (sehr tiefe Atheme) auf 90, 126, 180, um schliesslich auf 11 wieder herabzusinken. er zunehmender Dyspnoe trat zu Ende der zweiten Stunde der Tod ein.

Das Thier hatte in 4 Tagen 8 Stunden unter der Glocke zugecht. Die Section ergab: In den grossen Brustvenen flüssiges Blut. Lungen wenig retrahirt, ihre Oberfläche etwas fleckig. Die Lungenıde zeigen etwas ödematös aussehende Stellen, mit solchen von stärem Blutgehalt unregelmässig abwechselnd. Die linke Lunge lässt ɔn auf der Oberfläche bei genauer Betrachtung ein zierliches Netz-

werk feinster Lymphwege erkennen, die mit klarer Flüssigkeit erfüllt sind. Die vorher erwähnte fleckige Zeichnung ergiebt bei genauerer Besichtigung, dass die bluthaltigen Stellen eine ausgezeichnete glasartige Transparenz besitzen, hervorgebracht durch Oedem. Die weissen, etwas vortretenden Stellen sind lufthaltig, aber nicht ödematös. Echtes Emphysem ist nirgends vorhanden, die blassen Randtheile sind lufthaltig, die Alveolen von normaler Weite. Aus Durchschnitten entleert sich schaumiges, mit Blut gemischtes Oedemwasser überall aus dem Parenchym, dagegen farbloser, zum Theil schleimiger Schaum aus den Bronchien. In Larynx und Trachea farbloser Schaum, die Schleimhaut beider vollständig anämisch, zart. Alle übrigen Organe normal.

Versuch 8. Mittelgrosser, gelber Hund.

28. Mai. Während der zwei Stunden des Versuches entwickelte sich ein leicht narkotischer Zustand des Thieres. Auffallend war in der zweiten Hälfte des Versuchs die Athmung: auf eine langangehaltene Inspirationsbewegung folgte eine kurze, gleichsam stossende Exspiration Aus der Glocke entfernt war das Thier sofort wieder ganz munter, hatte aber nach etwa 5 Minuten einen gelbe, dünnflüssige Defäcation.

27. Mai. Anf.	9 h. 30 m.	Hat seit gestern nicht gefressen, der Durchfall ist noch vorhanden.
	9 h. 40 m.	Resp. 48.
	9 h. 47 m.	Salivation, der Speichel fliesst etwa 5 Minuten lang in langen, glashellen Fäden. Häufiges Lecken und Gähnen. Resp. 36.
	10 h. 07 m.	Die Respiration ist oberflächlich, 56.
	10 h. 20 m.	Das Thier hat sich gelegt, die Athmung wird tiefer, 44.
	10 h. 25 m.	Deutlich somnolenter Zustand, Augen halb geschlossen. Auf Geräusch reagirt das Thier und richtet sich wieder auf.
	10 h. 55 m.	Nach wiederholtem Würgen ist zweimal Erbrechen von Speichel erfolgt. Resp. 40.
	11 h. 30 m.	Schluss. Im Stall sinkt das Thier kraftlos zusammen.
28. Mai. Anf.	9 h. 15 m.	Hat wieder nicht gefressen. Der Durchfall ist verschwunden.
	9 h. 20 m.	Resp. 38, oberflächlich, heftiges Zittern.
	9 h. 40 m.	Der Hund kommt mit der Schnauze an die Oeffnung der ozonzuleitenden Röhre, zieht sich schleunigst unter sichtlich unangenehmer Empfindung zurück, leckt die Schnauze eifrig. Resp. 44.
	10 h. 10 m.	Nach einer Periode zunehmender Mattigkeit steht das Thier aus der liegenden Stellung wieder auf, reckt sich. Die Athmung ist angestrengt. 46.

	11 h. — m.	Nachdem wiederholt Erbrechen erfolgt ist, hat die Athmung einen krampfartigen Charakter angenommen, sie wird beschleunigt und unregelmässig, 68. Der Hund ist sehr matt.
	11 h. 15 m.	Schluss.
Mai. Anf.	7 h. — m.	Resp. 48.
	7 h. 30 m.	Resp. 54.
	8 h. — m.	Unter zunehmender Hinfälligkeit und angestrengterer Athembewegung ist die Frequenz derselben auf 70 gestiegen.
	9 h. — m.	Schluss, nach wiederholtem Gähnen, Würgen und Erbrechen.
Mai. Anf.	7 h. — m.	Die Symptome des vorhergehenden Tages wiederholen sich. Die Respiration betrug nach einer Stunde 72, dann 92.
	10 h. — m.	Schluss. Aus der Glocke entfernt, lag das Thier matt auf dem Boden des Laboratoriums, wiederholt traten erfolglose Würgebewegungen ein.
Juni. Anf.	9 h. — m.	Die Respirationsfrequenz, von erfolglosem Würgen und Gähnen unterbrochen, betrug 28—44—58—82—70.
	11 h. — m.	Schluss.
Juni. Anf.	8 h. — m.	In den Augenwinkeln eiteriges Secret.
	8 h. 40 m.	trat Thränenträufeln ein, um
	9 h. — m.	geringe Salivation. Sonst wie vorher. Die Respirationsfrequenz betrug bis
	10 h. — m.	Schluss, 60—96—80—70—70.
Juni. Anf.	6 h. — m.	Starke Eitersecretion der Augenlider. Die Respiration schwankte bis
	8 h. — m.	Schluss, von 60—80.
Juni. Anf.	6 h. — m.	Die Eitersecretion hält an. Das Thier zittert am ganzen Körper. Die Respirationsfrequenz beträgt bis
	8 h. — m.	Schluss, 44—54—40—45.
Juni. Anf.	10 h. — m.	Hat seit gestern nicht gefressen. Die Augen sind frei von Eiter. Die Respiration beträgt bis
	11 h. — m.	60—50, die Exspiration zum Schluss angestrengt. Eine Stunde nach
	11 h. — m.	Schluss, tritt starker Thränenfluss ein.
Juni. Anf.	3 h. — m.	
	3 h. 10 m.	Sitzt mit geschlossenen Augen theilnamslos unter der Glocke. Wiederholt krampfhaftes Zittern des ganzen Körpers.
	3 h. 15 m.	Resp. 50, unregelmässig.
	3 h. 30 m.	Resp. 40, sehr angestrengt.
	3 h. 55 m.	Resp. 55.

	4 h. — m.	Schluss. Ausserhalb der Glocke erfolglose Würgebewegungen.
8. Juni. Anf.	6 h. — m.	
	6 h. 10 m.	Das Thier sitzt zitternd unter der Glocke, merkt zwar auf Anrufen und Anklopfen an die Glockenwand auf, kann aber die Richtung des Geräusches nicht unterscheiden.
	6 h. 30 m.	Wiederholter Schüttelfrost.
	6 h. 50 m.	Resp. 50.
	7 h. — m.	Schluss

Am 9. Juni wurde das anhaltende Zittern ebenfalls beobachtet, ebenso am 10. Juni. Die Respiration betrug am 9. Juni 70—50, am 10. Juni 60—64. An diesem Tage war sie wieder sehr angestrengt, durch Schüttelfrost ähnliche Bewegungen unterbrochen.

Am 11. Juni waren die Augen wieder voll Eiter. Auch wurde wieder Salivation beobachtet. Die Respiration betrug 80—40—60.

Am 13. Juni wurden 140 Athemzüge gezählt, Tags vorher waren nur 60 in der Minute erfolgt. Wiederholt Würgen und Erbrechen.

15. Juni. Anf.	6 h. 15 m.	
	6 h. 20 m.	Respiration stossweise, die Exspiration vollzieht sich unter grosser Kraftanstrengung, so dass der ganze Körper erschüttert wird.
	6 h. 30 m.	Resp. 70. Nach je 5—7 Stössen eine kleine Pause.
	7 h. — m.	Resp. 40. Krampfhaftes Husten, in der Zwischenzeit wiederholt erfolgloses Würgen.
	7 h. 30 m.	Schluss.

An den beiden folgenden Tagen hielt das Husten an, die Respiration betrug am 16. Juni 44—60—90—100, sie war schliesslich colossal angestrengt. Am 17. Juni wurden 60 Athemzüge gezählt. An beiden Tagen hatte das Thier je eine Stunde lang Ozon eingeathmet. Am 18. Juni fanden sich auch in der Nase Eitermassen. Die Respiration blieb in gleicher Weise wie vorher angestrengt, während des heutigen Versuches wurde andauernde Erectio penis beobachtet.

Während der beiden folgenden Tage hustete das Thier sowohl innerhalb der Glocke, wie auch über Tage im Stall.

Am 22. Juni erschienen Augen und Nase von Secret frei, das Husten hielt an.

Das Allgemeinbefinden wurde in den folgenden Tagen zunehmend schlechter, die Respiration, sobald das Thier der Ozonwirkung ausgesetzt wurde, zunehmend erschwerter, am 25. Juni trat während des Versuches unter starker Dyspnoe der Tod ein. Der Hund hatte in 27 Tagen im Ganzen 44 Stunden in der Ozonatmosphäre sich befunden. Sein Körpergewicht war von 5600 g auf 4150 g gefallen.

Section: In den Brustvenen normales rothes Blut, das sofort gerinnt. Herz normal. Der Unterlappen der linken Lunge enthält eine Anzahl unregelmässiger, kleiner, graurother bronchopneumonischer Herde. Die kleinsten Bronchien am scharfen Rande etwas erweitert, anscheinend durch peribronchitische Wucherungen verdickt. Im Uebrigen ist die

unge anämisch und lufthaltig. Die rechte Lunge ist noch mehr anä-
aisch und stark gebläht. Die kleinen Bronchien überall mit Schleim
efüllt. Im Unterlappen wie links blutreiches Gewebe mit zahlreichen
leinen, bronchopneumonischen Herden. In den grossen Bronchien kein
nhalt, in den mittleren etwas Schleim, Bronchialschleimhaut durchaus
nämisch. Trachealschleimhaut ganz anämisch und normal. Nieren blut-
eich, Marksubstanz verfettet. Alles Uebrige normal.

Versuch 9. 2 kleine, junge Hunde.

Beide Thiere waren in 4 Tagen im Ganzen 2 Stunden unter der
locke. Narkotische Zustände traten nicht auf, die Thiere spielten an
en ersten Tagen mit einander unter der Glocke. Besonders notirt wurden:
iefes, langanhaltendes Gähnen, Auftreten dünner, gelber Stühle von
üssiger Consistenz, Erbrechen. Die Athmung war zu Ende der einzelnen
ersuche stets beschleunigt. Am 6. Tage wurden beide todt vorgefunden.

Section: 1. Eiterige Infiltration im vorderen Mediastinum. Im Herz-
eutel dicker, grünlichgelb-eiteriger Belag. Herzmusculatur auffallend
übe. In der linken Lunge Hepatisation im Oberlappen, daselbst ein
nter der Pleura gelegener nekrotischer Herd im Lungenparenchym.
inzelne kleinere Hepatisationen fanden sich in allen übrigen Lappen
eider Lungen. An den den hepatisirten Stellen der Peripherie ent-
rechenden Stellen frische, fibrinös-eiterige Pleuritis. Pleura costalis
chts intact, links findet sich etwas freies Exsudat. Trachea völlig
rmal. Leber deutlich icterisch verfärbt mit kleinsten gelblichen Herdchen
n unregelmässig roth und gelb gefleckter Färbung. Alle übrigen Or-
ne normal. Mikroskopischer Befund: Fettige Metamorphose des Herzens,
ginnende fettige Degeneration der Leber.

2. Mediastinum anterius stark eiterig infiltrirt, reichlicher Eitererguss
die rechte Pleurahöhle, links eiterige Pleuritis. Das Herz enthält nor-
al geronnenes Blut. Musculatur auffallend blass-hellgrau. In den Lungen
hlreiche, mehr oder weniger ausgedehnte lobuläre Hepatisationsherde,
ellenweise mit Nekrose des Gewebes. Trachea und Kehlkopf völlig
rmal. Die Leber war bereits faulig geworden. An den übrigen Or-
nen nichts Abnormes. Auch hier wurde mikroskopisch fettige Herz-
etamorphose constatirt.

Versuch 10. 2 kleine, junge Hunde.

		A	B
Juni. Anf.	10 h. — m.		
	10 h. 15 m.	Tiefes, langes Gähnen.	
	10 h. 30 m.	Grosse Mattigkeit.	Dünne, gelbe Faeces.
	10 h. 45 m.	Resp. 60.	R. 90. Reichliches Erbrechen von Mageninhalt.
	11 h. — m.	Schluss.	

4. Juni. Anf. 8 h. 10 m.
Beide Thiere sehr unruhig, heulen und winseln. Wiederholt das eigenthümliche tiefe und lange Gähnen. Respiration beschleunigt.
8 h. 40 m. Schluss.

		A	B
6. Juni. Anf.	4 h. — m.		
	4 h. 10 m.	Beginnende Müdigkeit.	Gähnen.
	4 h. 15 m.	Unruhig, scharrt an der Glockenwand.	Dünne, gelbe Faeces.
	4 h. 20 m.		Zittert am ganzen Körper, Erbrechen.
	4 h. 30 m.	Schluss.	

9. Juni. Anf. 7 h. 30 m. Beide Thiere verhielten sich wie am 6. Juni. Bei B wiederum Durchfall und Erbrechen.
8 h. — m. Schluss.

11. Juni. Anf. 7 h. 30 m. Beide Thiere haben eiterige Blepharitis.
7 h. 35 m. Resp. stark beschleunigt. R. 40.
7 h. 50 m. Beide Thiere heulen und winseln bis zum Schluss des Versuches.
8 h. — m. Schluss.

A hatte nach Beendigung des Versuchs im Stall unaufhörlich geheult und wurde gegen 9 h. 30 m. vom Diener behufs näherer Beobachtung in das Laboratorium gebracht. Das Thier hatte jetzt starken Speichelfluss. Auf die Erde gesetzt, lief es zunächst sprungweise im Zimmer umher, fiel dann unter tonisch-klonischen Krämpfen zu Boden. Nach einiger Zeit wieder auf die Beine gestellt, lief der Hund wie betrunken umher, mit weit offenen Augen rannte er gegen die Wände, Stuhlbeine u. s. w. Dann kauerte er sich in einer Ecke nieder und versank in tiefen Schlaf. Der Speichelfluss hatte aufgehört. Die Respiration betrug 84, es bestand leichtes Röcheln. Der Hund winselte im Schlafe. — Im Protokoll heisst es dann weiter:

10 h. 45 m. Wacht wieder auf. Krämpfe in der Gesichtsmusculatur. Die Salivation beginnt wieder. Nach kurzer Zeit gehen die Krämpfe auf den ganzen Körper über. Der Hund fällt auf die Seite, der Körper zieht sich über die linke Seite hin ganz zusammen, er liess sich wie eine starre Masse umdrehen.

10 h. 55 m. Das Thier springt auf und rennt, wie in einem Anfall von Wuth, gegen Alles, was ihm im Wege steht. Dann nehmen die Bewegungen den Charakter von Zwangsbewegungen an: der Hund geht fortgesetzt im Kreise, meist rechts herum, schliesslich erfolgt die Umdrehung auf der Stelle, bis er ermattet mit den Hinterbeinen zusammensinkt.

11 h. 20 m. Nach wiederholten Drehbewegungen fällt das Thier auf den Rücken. Die Augen sind geschlossen. Die Respiration erfolgt unter regurgitirendem Geräusch. Allmählich stellt sich ein schlafähnlicher Zustand ein, während dessen das Thier zuweilen aufheult oder winselt.

12 h. — m. Der Hund erwacht wieder. Zwangsbewegungen rechts herum. Das Thier setzt sich schliesslich nieder, fällt um, richtet sich aber allein wieder auf. Resp. 90.

12 h. 40 m. Dünner, schaumiger Stuhl. Nach wiederholten Drehbewegungen links herum fällt das Thier in tiefen, ruhigen Schlaf.

Am folgenden Tage erschien das Thier sehr matt, hatte nicht gegessen und lag fast beständig somnolent da. Die Athmung erfolgte unter ertorösem Geräusch. Um 11 h. 30 m. trat der Tod ein. Der Hund itte in 10 Tagen 3 Stunden unter der Glocke zugebracht.

Section: Das Herz enthält auf beiden Seiten Speckgerinnsel und inkelrothe Coagula. Herzwand beiderseits relativ dünn, namentlich am chten Ventrikel. Die Farbe der Musculatur ist hier auffallend anämisch, is Endocard etwas verdickt, die Musculatur rechts erscheint sehr trübe. nks ist das Endocard in grossem Umfange hämorrhagisch infiltrirt, die erzwand ebenfalls anämisch und trübe. Die Lungen werden im Zummenhang herausgenommen. Dabei entleert sich aus der Trachea id den Bronchien reichlich klarer Schaum. Schleimhaut in Bronchien, achea und Larynx vollständig normal und anämisch. Beide Lungen id von ungleichem Blutgehalt, die scharfen Ränder vielfach anämisch, r Haupttheil blutreich, stark ödematös. In den Oberlappen umfangche Hepatisationen mit grauer Schnittfläche und diffuser, nicht genau n einzelnen Läppchen entsprechender Begrenzung. Im linken Unterppen lässt sich eine beginnende Pneumonie nachweisen, sie nimmt einen inen Herd nahe an dem Hauptbronchus ein. Der überwiegend grösste eil der linken Lunge, sowie die ganze rechte zeigen starkes Oedem. — e anderen Organe normal. Der mikroskopische Befund des Herzens giebt hochgradige allgemeine fettige Degeneration. Bei starker Vergösserung ist gar keine Querstreifung der Muskel mehr erkennbar.

B wurde am 13. Juni noch eine halbe Stunde unter die Glocke gecht. Es bestand starke, doppelseitige eiterige Blepharitis, das Thier r sehr elend. In der folgenden Nacht ging es ein.

Section: Vorderer Mittelfellraum ganz mit Eiter infiltrirt. Die ura mit dünnem, eiterig-fibrinösem Belag bedeckt. Am Pericard nur linken Herzohr eine minimale eiterige Infiltration, der übrige Theil spiegelglatt. Das Herzfleisch beiderseits stark anämisch, trübe, röthlichb. In der Lunge rechts zahlreiche Hepatisationsfunde in den veriedenen Lappen mit eiteriger Pleuritis darüber. An zahlreichen Stellen leeren sich aus den Bronchien Eiterpfröpfe. Im Uebrigen enthalten Bronchien etwas dünnflüssigen Schleim. In Trachea und Kehlkopf vas Schaum, ihre Schleimhaut ist rein weiss. Die linke Lunge enthält r vereinzelte Herde von Pneumonie. Die an ihrer Oberfläche grau-

gelblich verfärbte Leber weist unregelmässige, intensiv rothe Stellen und kleinste graue Herdchen auf. Die übrigen Organe normal. Mikroskopischer Befund: Starke fettige Degeneration des Herzmuskels, beginnende fettige Degeneration der Leber.

In der Epikrise zu meinen Versuchen mit Phosphorwasserstoff habe ich die Aehnlichkeit betont, welche besteht in den durch dieses Gas bei Thieren hervorgerufenen Veränderungen des Nervensystems und den durch Ozon erzeugbaren Störungen auf demselben Gebiet.[1] Heute kann ich das dort Gesagte einfach umkehren: das, was wir von nervösen Alterationen bei den mit Ozon behandelten Thieren beobachteten, erinnerte sehr lebhaft an das, was wir beim Phosphorwasserstoff zu sehen bekamen. Hier wie dort Somnolenz, unter Umständen bis zum ausgesprochenen Schlafen verstärkt, Schauern und Zittern durch den ganzen Körper und bei dem Hunde im Versuch 8, im Verlauf der fortgesetzten Ozonwirkung, Reizerscheinungen in der Genitalsphäre wie bei dem mit Phosphorwasserstoff behandelten Thiere. Dass Ozon ein schlafmachendes Gas ist, hat Binz bereits vor fast 10 Jahren dargethan, aber unsere Versuche bestätigen gleichzeitig auch die, von Binz damals bekannt gegebenen Daten, betreffend die verschiedene Qualification der einzelnen Thierarten und ihrer Altersstufen für die Demonstration dieser Nervenwirkung. Binz sah den schlafähnlichen Zustand auftreten bei Hunden, Kaninchen und am deutlichsten bei jungen Katzen.[2]) Bei unseren Hunden und Kaninchen sahen wir, zumal in den ersten Tagen Schläfrigkeit, direct als Schlaf konnten wir den bei den jungen Katzen sich entwickelnden Zustand bezeichnen, gar nichts, was irgendwie auf Somnolenz hätte hindeuten können, beobachteten wir bei den drei ausgewachsenen Katzen.

In besonders eingreifender Weise erschien die Gehirnthätigkeit durch das Ozon beeinträchtigt bei dem Hunde A im Versuch 10. Das rasende Umherlaufen desselben im Zimmer, nachdem er schon über eine Stunde lang wieder gewöhnliche Luft geathmet hatte, das ganze, an die irritative Form eines starken Alkoholrausches erinnernde Verhalten des Thieres waren äusserst charakteristisch.

Das aus den früheren Arbeiten über Ozon schon bekannte Gähnen und Erbrechen der Thiere ist in unseren Versuchen gleichfalls wiederholt zur Beobachtung gekommen. Beide Symptome sind zweifellos als aus centralen Erregungszuständen hervorgegangen zu betrachten.

---

1) A. a O. S. 329.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1882. Nr. 1.

Interessant ist auch hier wieder die Aehnlichkeit mit der Wirkung des Phosphorwasserstoffs, für die ich gleichfalls centrale Beeinflussung als die wahrscheinlichste, wenn nicht ausschliessliche Ursache angesprochen habe. Zweifelhaft ist mir zur Zeit noch die Frage, ob bei der zuweilen ganz ausnehmend starken Salivation nicht auch eine unmittelbare Wirkung des ozonhaltigen Blutes auf das Drüsenprotoplasma mit in Frage kommt. Jedenfalls war es auffallend, zumal bei den Katzen, dass der Speichel zuerst dünnflüssig in Tropfen ausgeschieden wurde und erst im weiteren Verlauf des Versuchs die zähe Beschaffenheit annahm.[1]) Reagirten zuerst die Parotis, dann die übrigen, mucinhaltiges Secret liefernden Drüsen auf das Ozon?

Dass übrigens das Drüsenparenchym unter gewissen Bedingungen überhaupt einen Angriffspunkt für das Ozon abgeben kann, zeigen die Sectionsberichte, in denen das Mikroskop beginnende fettige Degeneration der Leber bei Hunden (Vers. 9 und 10) und Fettmetamorphose in den Nieren von Katze und Hund (Vers. 4, 6 und 8) erkennen liess. Wie beim Phosphorwasserstoff aber, haben wir auch beim Ozon eine eigentlich tiefer gehende Zerstörung des Parenchyms der abdominellen Drüsen nicht zu sehen bekommen. Eine Ausnahme machen allerdings die Nieren, die unter dem Einfluss des Ozons entschieden mehr gelitten hatten.

Aeusserlich am meisten in die Augen fallend und wohl als wesentliche Todesursache anzusprechen ist das Ergebniss, welches die Section der Lungen lieferte. Schon das Verhalten der lebenden Thiere liess darauf schliessen, dass ihre Respirationsorgane geschädigt sein müssten.

Hier ist nun in erster Linie ein Moment zu berücksichtigen, das meines Erachtens für die Frage von grösster Bedeutung ist, ob das Ozon unter den von uns gewählten Bedingungen direct örtlich gewirkt hat, oder ob es, um angreifen zu können, erst hat resorbirt werden müssen.

Wenn wir von dem Befund an dem einen Kaninchen im Versuch 3 absehen wollen, weil hier die Injectionsröthe der Trachealschleimhaut ohne jeden Zwang als Stauungshyperämie gedeutet werden kann, so können wir zunächst folgende Thatsache constatiren: Selbst

---

1) Die Thiere boten in diesem Stadium einen ganz eigenartigen Anblick. Regungslos dasitzend, hing ihnen vom Maul ein oft 1 cm breiter Speichelfaden herab, wasserklar, wie ein Eiszapfen, bis auf den Boden des Apparates reichend und hier langsam auseinanderfliessend.

in den Fällen, wo die Lunge die hochgradigsten Veränderungen zeigte, haben wir auch nicht die Spur einer Verletzung oder anderweiter pathologischer Beschaffenheit der Schleimhaut von Larynx und Trachea bei der Section zu sehen bekommen. Bei der Wichtigkeit dieser Frage für die Theorie der Ozonwirkung, und um dem Leser das Nachsehen in den einzelnen Protokollen zu ersparen, mögen hier die einzelnen Befunde nochmals kurz recapitulirt werden:

Vers. 1. Keine Entzündung der Trachealschleimhaut. — Vers. 2. Hier ist nur der Befund an den grösseren Bronchien notirt: Schleimhaut glatt, durch venöse Hyperämie blauroth. Da hier, wie überall, auch Trachea und Larynx eingesehen worden sind, so würde das Notiren eines pathologischen Befundes ihrer Schleimhaut nicht übersehen worden sein. — Vers. 3. In der Trachea gleichmässige, starke Injection bis in die kleinsten Gefässe. Im Kehlkopf nur minimale Röthung. — Vers. 4. Trachea und Larynx enthalten farblosen Schaum, ihre Schleimhaut ist völlig intact; und — Larynx und Trachea enthalten wenig Blut, nach dem Abspülen desselben erscheint ihre Schleimhaut anämisch und völlig intact. — Vers. 5. Trachealschleimhaut intact, anämisch. — Vers. 6. Die Trachealschleimhaut bei beiden Thieren normal. — Vers. 7. In Larynx und Trachea farbloser Schaum, die Schleimhaut beider vollkommen anämisch, zart. — Vers. 8. Trachealschleimhaut ganz anämisch und normal. — Vers. 9. Trachea völlig normal, und — Trachea und Kehlkopf völlig normal. — Vers. 10. Schleimhaut in Bronchien, Trachea und Larynx vollständig normal und anämisch, und — in Trachea und Kehlkopf etwas Schaum, ihre Schleimhaut ist rein weiss.

Wenn nun bei unseren Versuchen das Ozon die Lungen angegriffen hat — und das hat es so deutlich, wie nur möglich —, so kann dies nimmermehr so geschehen sein, dass dasselbe die zarten Schleimhäute der Luftwege angeätzt, also unmittelbar in grob mechanischer Weise die Functionsfähigkeit der Lungen beeinträchtigt hat. Wir müssten an den obersten Partien der Respirationswege etwas zu sehen bekommen haben. Auch im Fall 3 ist es dieselbe Sache, im Kehlkopf, also der zunächst betroffenen Partie, nur minimale Röthung gegenüber der starken Injection der Trachealschleimhaut. Jede unmittelbare Aetzwirkung des Ozons auf die Lunge ist bei unseren Befunden mithin ausgeschlossen. Dabei war der Ozongehalt der Luft, welche die Thiere einathmeten, so stark, dass das Gummirohr, welches die letzte Verbindung bildete zwischen dem ganzen Apparat und der Wasserluftpumpe, wiederholt vom Ozon

durchgefressen wurde, nachdem dieses also die Atmosphäre der Versuchsthiere bereits passirt hatte.[1])

Völlig unhaltbar und nicht zu begründen scheint mir die Annahme der Möglichkeit, dass die Schleimhaut der feineren Bronchialäste, sowie deren endliche Ausbreitung überhaupt für die örtliche Ozonwirkung empfänglicher sein sollte, als die des Kehlkopfs und der Luftröhre. Gesetzt auch wirklich, dass ein solches Verhalten in der That existiren sollte, so würde der hierdurch gesetzte Schaden doch wieder ausgeglichen dadurch, dass mit zunehmendem Vordringen der Inspirationsluft in die Lungen ihr Ozongehalt ständig abnehmen muss.

Es lassen sich die von uns an den Lungen beobachteten Veränderungen — Lungenödem, Bronchitis, Peribronchitis, Blutextravasat, beginnende Pneumonie — nur denken als nach der Resorption des Ozons zu Stande gekommen. Es fragt sich nur wie.

Gewiss ist es für das Lungengewebe auf die Dauer nicht gleichwerthig, ob normales oder ozonhaltiges Blut dasselbe durchströmt und ernährt. Noch viel weniger aber ist dies für das Gehirn der Fall, wie aus sämmtlichen Versuchen mit Ozon, bei welchen auf das Verhalten dieses Organs Rücksicht genommen wurde, klar hervorgeht. Nach Allem, was die früheren und unsere eigenen Arbeiten mit Ozon ergeben haben, sind wir gezwungen zu dem Schluss: *Immer wieder von Neuem hervorgerufener Gehirnreiz, erzeugt durch die Aufnahme und Weiterführung von Ozon durch das Blut, beeinträchtigt die Athmung von ihrem Centrum aus so, dass schliesslich das Bild der Ueberanstrengung, des Ueberreizes und der Arbeitsunfähigkeit daraus resultiren muss.* Dass eine in dieser Weise misshandelte Lunge gelegentlich ein günstiges Terrain auch für die Entwicklung durch anderweite Einflüsse bedingter, tieferer Erkrankungsformen abgeben wird, ist klar.

Die bekannte Fähigkeit des Ozon, die einzelnen Athemzüge langsamer und gleichzeitig tiefer werden zu lassen, wenn es in hoher Verdünnung eingeathmet wird, die schliesslich zur ausgesprochenen Dyspnoe mit Cyanose der sichtbaren Schleimhäute getriebene, deutlich zur maximalen Thätigkeit angefachte, aber doch schon für ihren endlichen Zweck nicht mehr ausreichende Arbeit der Lungen als das Resultat immer wieder von Neuem hervorgerufener Insulte durch

1) Ich erinnere hier an das ähnliche Verhalten der oberen Respirationswege bei den Katzen, die 4 Tage lang in einer mit Fluorwasserstoff erfüllten Atmosphäre verweilt hatten. Das Glas in dem Raum wurde angeätzt, die Thiere blieben gesund. S. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1889. XXV. Bd. S. 337.

grössere Ozonmengen — Alles dieses erklärt sich nur dann, wenn wir den eben aufgestellten Satz ins Auge fassen. Gestützt wird unsere Anschauung noch dadurch, dass wir bei unseren Versuchen eine fast von Tage zu Tage sich steigernde Widerstandslosigkeit der Thiere beobachten konnten. Die forcirten Athembewegungen traten im Verlauf der einzelnen Versuche zeitlich immer früher ein.

Es fällt ferner die Berechtigung für die Annahme, die man ja machen könnte, dass die narkotisirende Wirkung des Ozon möglicher Weise bedingt sei durch eine leichte Kohlensäurevergiftung als Folge einer durch das Ozon hervorgerufenen entzündlichen Schwellung der Bronchialschleimhaut und damit local gestörten Gasaustausches. Wenn das Ozon bei unseren Versuchen irgendwo eine directe Aetzung hätte auftreten lassen, könnte man sich die Sache schon so denken, dass infolge rein örtlichen Reizes die Schleimhaut des ganzen Bronchialbaumes bis in seine feinsten Verzweigungen hinein alterirt und damit eine mehr oder weniger grobe Störung für die eigentliche Aufgabe der Lungen gesetzt würde. Der beste Beweis für die Ungültigkeit der Ansicht, dass die Gehirnwirkung des Ozon von der gestörten Respiration, von ungenügendem Gaswechsel in den Lungen herrühre, liegt, abgesehen von unseren Thierbefunden, aber darin, dass ich selbst ebensowenig wie Dr. Watts, mit dem ich vor jetzt 10 Jahren wiederholt Ozon einathmete, je auch nur die geringste Spur irgend welcher Belästigung der Respirationsorgane bemerkt habe [1]). Ich glaube, wenn wir Wochen lang täglich eine angehende Kohlensäurevergiftung an uns hätten durchmachen müssen, würden wir damals die Inhalationen in ihrer Häufigkeit und Ausdehnung wohl etwas eingeschränkt haben.

Auch eine Veränderung in der Beschaffenheit des Blutes, die für die Narkose durch Ozon, sowie für das schliessliche Eintreten des Todes allgemein als ursächliches Moment hätte herangezogen werden können, habe ich niemals gesehen. Man wird sich erinnern, dass Binz bereits auf Grund seiner Versuche eine Einwirkung des Ozon auf das lebende Blut ausgeschlossen hat, und dass ich für den Phosphorwasserstoff dasselbe constatiren konnte.

Die fettige Entartung des Herzmuskels, die wir bei Hunden und Katzen (Vers. 9, 10, 6) vorfanden, lässt sich in doppelter Weise deuten. Sie kann sein das Resultat der Störungen in der Thätigkeit der Respirationsorgane. Sie kann aber ihren Grund auch haben in einer unmittelbaren Schädigung des Myocardium durch das Ozon selbst. Die Aehnlichkeit mit der Einwirkung der Glieder der Stickstoffgruppe auf

1) Vgl. Binz, a. a. O.

das Herz unter bestimmten Verhältnissen ist allerdings nicht von der Hand zu weisen. Entscheiden lässt sich die Frage zunächst wohl noch nicht, wir müssen uns mit der Thatsache, dass nach chronischer Ozonvergiftung auch fettige Degeneration des Herzmuskels auftreten kann, begnügen. Vielleicht kommen beide eben angeführten Momente in Betracht.

Auf einen Punkt muss ich schliesslich noch besonders hinweisen: das Auftreten und wieder Verschwinden eiterig-entzündlicher Erkrankungen des äusseren Auges bei den Hunden und das Entstehen sonstiger eiteriger Entzündungsformen (Pleuritis) während der Behandlung der Thiere mit Ozon. Warum sie zu Stande gekommen sind, ist nicht leicht zu sagen, dass sie bestanden haben, steht fest. Die Thatsache an und für sich ist aber ein werthvoller Beitrag zur Lehre von der Einwirkung des Ozon auf Entzündung und Eiterung erregende Organismen. H. Sonntag[1]), der dieses Capitel der Ozonwirkung besonders bearbeitet hat, sagt: „Somit dürfte über alle Bemühungen, welche dahin gehen, die schädigende Wirkung des gasförmigen Ozon auf pathogene Bacterien für die Therapie oder für prophylaktische Desinfection zu verwerthen, ohne Weiteres der Stab zu brechen sein". Ich wüsste nicht, was ich diesem Satze noch hinzufügen sollte.

1) Zeitschr. f. Hygiene. 1890. VIII. Bd. S. 131.

XXI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

95. Ueber die Bedingungen der Oxydationsvorgänge in den Geweben.

Von

Dr. A. Jaquet,

Assistent des pharmakologischen Instituts zu Strassburg.

Das Wunderbare, welches die Verbrennung im Thierkörper unseren Vorstellungen bietet, besteht darin, dass sie durch den Blutsauerstoff bei einer Temperatur zu Wege gebracht wird, bei welcher unter sonst gleichen Bedingungen ausserhalb des Organismus die im letzteren so leicht verbrennlichen Substanzen gänzlich unverändert bleiben. Deshalb hat man sich unablässig bemüht, diese Erscheinung zu erklären, und indem man die Verbrennung im Organismus mit solchen Oxydationsvorgängen ausserhalb desselben verglich, mit denen sie die grösste Aehnlichkeit zeigt, gelangte man bis in die neueste Zeit zu manchen geistreichen und scharfsinnigen Anschauungen über das Wesen dieser Vorgänge. Mit diesen Anschauungen hat es die vorliegende Arbeit nicht zu thun. Die nachstehenden Untersuchungen wurden lediglich in der Absicht unternommen, die Bedingungen näher kennen zu lernen, unter denen die Oxydationen im lebenden Organismus zu Stande kommen.

Die methodische Grundlage für eine derartige Untersuchung hat Schmiedeberg[1]) in seinen Arbeiten über Oxydationen, Spaltungen und Synthesen gegeben.

Fett z. B. verbrennt im Allgemeinen im Organismus sehr leicht. Man weiss, dass dabei schliesslich Kohlensäure und Wasser entstehen. Der nähere Vorgang aber lässt sich nicht übersehen, weil nicht festgestellt werden kann, an welchem der vielen Kohlenstoffatome, z. B. der Oelsäure, die Verbrennung beginnt, welche Zwischenproducte vor der endlichen Verbrennung auftreten, und welcher Antheil der ausgeschiedenen Kohlensäure und des gebildeten Wassers der Oelsäure entstammt.

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. XIV. Bd. S. 288 u. 379. 1881.

Schmiedeberg wählte daher als Hülfsmittel für das Studium der Oxydationsvorgänge solche Substanzen, die

1) unter gewöhnlichen Verhältnissen bei Körpertemperatur an der Luft nicht verbrennen, im Organismus dagegen leicht, und zwar

2) in einer bestimmten Weise, namentlich an einer bestimmten Stelle ihres Molecüls oxydirt werden, und

3) deren Oxydationsproducte anderswoher nicht stammen können, unter allen Umständen leicht nachzuweisen und quantitativ sicher zu bestimmen sind.

Am besten erfüllen nach Schmiedeberg diese Forderung der Benzylalkohol, der Salicylaldehyd und im Gesammtorganismus des lebenden Thieres das Benzol und Toluol.

Wenn man die Bedingungen, unter denen die Oxydation im Thierkörper sich vollzieht, in umfassender Weise kennen lernen will, so ist dazu der Gesammtorganismus eines lebenden Thieres nur in beschränktem Maasse zu gebrauchen, weil das letztere unter manchen dieser Bedingungen zu Grunde geht, während andere sich am ganzen Thier überhaupt nicht herbeiführen lassen.

Schmiedeberg wandte deshalb die Methode der künstlichen Durchblutung überlebender Organe an, die ihm und Bunge[1]) bei der Untersuchung der Bildungsstätte der Hippursäure im Thierkörper so glatte Resultate gegeben hatte.

Schon frühere Beobachtungen und Untersuchungen hatten zu dem Resultate geführt, dass die Oxydationen im Thierkörper nicht im Blute, sondern in den Geweben sich vollziehen. Schmiedeberg untersuchte daher zunächst, wie sich der Benzylalkohol und der Salicylaldehyd in dieser Beziehung verhalten, indem er diese Substanzen einerseits blos mit reinem sauerstoffhaltigen Blut in Berührung brachte, und andererseits sie mit dem letzteren durch die überlebenden Organe strömen liess.

Ich habe diese Versuche ergänzt und theile zunächst die von Schmiedeberg und mir erhaltenen Resultate in übersichtlicher Zusammenstellung mit.

I. Verhalten des Benzylalkohols und des Salicylaldehyds im reinen sauerstoffhaltigen Blute.

Ueber die Ausführung dieser Versuche und die Methode der Bestimmung der aus dem Benzylalkohol und Salicylaldehyd gebildeten

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. VI. Bd. S. 233. 1876.

Benzoësäure und Salicylsäure ist das Nöthige bei Schmiedeberg[1]) angegeben. In den Versuchen 7—9 ist zum Vergleich statt des Blutes Natriumcarbonatlösung von 0,3 Proc. angewandt. In einem Versuche (13) liess ich das Blut bei 3 Atmosphären Druck durch eine 3 Meter lange enge Glascapillare strömen, um festzustellen, ob unter diesen Bedingungen die Oxydation des Salicylaldehyds im Blute begünstigt wird. Dies ist indess nicht der Fall. In der folgenden Tabelle sind die Versuche 1—10 der Arbeit von Schmiedeberg entnommen, die übrigen von mir ausgeführt.

1. Benzylalkohol 1,5 g + 600 g Rindsblut, 48 Stunden bei 20—35°, gefunden: Benzoësäure 0 mg.
2. Benzylalkohol 0,4 g + 500 g Hundeblut, 26 Stunden bei 20—35°, gefunden: Benzoësäure 3—4 mg.
3. Benzylalkohol 0,2 g + 150 g Schweinsblut, 17 Stunden bei 18 bis 20°, gefunden: Benzoësäure 7 mg.
4. Benzylalkohol 0,2 g + 2000 g Schweinsblut, 20 Stunden bei 10 bis 20°, gefunden: Benzoësäure 4—5 mg.
5. Benzylalkohol 0,2 g + 475 g Hundeblut, 2 Stunden bei 30 bis 35°, gefunden: Benzoësäure 0 mg.
6. Benzylalkohol 1,0 g + 1000 g faules Rindsblut, 24 Stunden bei 18—20°, gefunden: Benzoësäure 1—2 mg.
7. Benzylalkohol 0,2 + 500 g Natriumcarbonatlösung von 0,3 Proc., 41 Stunden bei 18—20°, gefunden: Benzoësäure 2—3 mg.
8. Benzylalkohol 0,2 + 30 g Natriumcarbonatlösung von 0,3 Proc., 20 Stunden bei 18—20°, gefunden: Benzoësäure-Spuren.
9. Benzylalkohol 0,4 + 100 g Natriumcarbonatlösung von 0,3 Proc., 48 Stunden im Geissler'schen Apparate, gefunden: Benzoësäure 10 mg.
10. Salicylaldehyd 1,0 + 1000 Schweinsblut, 20 Stunden bei 18 bis 20°, gefunden: Salicylsäure 0 mg.
11. Salicylaldehyd 1,0 + 1000 Kalbsblut, 24 Stunden bei 37°, gefunden: Salicylsäure-Spuren.
12. Salicylaldehyd 1,0 + 2500 faules Rindsblutgemisch, 24 Stunden bei 30—35°, gefunden: Salicylsäure 0 mg.
13. Salicylaldehyd 1,0 + 1000 Kalbsblut + ClNa-Lösung, 9 Stunden bei 35—40°, gefunden: Salicylsäure-Spuren.

Nach diesen Versuchen wird der Benzylalkohol im frischen und faulen Blute, sowie in einer Natriumcarbonatlösung bei Berührung mit dem Blutsauersoff in kleinen Mengen oxydirt, wobei innerhalb 17—18 Stunden bei Temperaturen von 10—35° 2—7 mg Benzoësäure gebildet werden. Für Zeiträume von einigen Stunden kann diese Menge unbedenklich = 0 gesetzt werden.

Der Salicylaldehyd wird vom Blute innerhalb der hier in Betracht kommenden Zeiträume überhaupt nicht oxydirt.

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. VI. Bd. S. 234 u. XIV. Bd. S. 294.

II. Oxydation des Benzylalkohols und des Salicylaldehyds in überlebenden Organen bei Gegenwart von Blut.

Schmiedeberg hat festgestellt, dass diese Substanzen in überlebenden Organen leicht oxydirt werden. Zur Ergänzung dieser Resultate führte ich einige Versuche an der Lunge aus, in der Weise, wie es Schmiedeberg angegeben hat. Dieses Organ eignet sich ganz besonders gut für Untersuchungen über die Bedingungen der Oxydation in den Geweben, und ich habe es in allen Versuchsreihen fast ausschliesslich angewandt. Die Versuchsanordnung war folgende: Eine halbe Rinds- oder Pferdelunge, sorgfältig frei präparirt, wurde durch eine in den Hauptbronchus eingebundene Canüle mit einem Apparate zur künstlichen Respiration verbunden und in einen auf 30—37° erwärmten feuchten Kasten gestellt. Ein in die Arteria pulmonalis eingebundener Trichter diente zum Füllen der Lunge mit Blut oder mit der Flüssigkeit, in welcher die zu oxydirende Substanz gelöst war. Die aus der Vena pulmonalis während des Versuchs ausfliessende Flüssigkeit wurde aufgefangen und wieder in die Arterie hineingegossen.

Versuch 1. ½ Rindslunge mit 800 ccm Blut, 150 ccm 0,7 proc. ClNa-Lösung und 1 g Benzylalkohol 5 Stunden im feucht-warmen Kasten künstlich geathmet. Am Ende des Versuches Lunge in den unteren Theilen etwas ödematös. Benzoësäure 185 mg.

Folgende Tabelle enthält ausserdem die Resultate der von Schmiedeberg (2—6) ausgeführten Versuche:

1. Benzylalkohol 1,0 g + 800 Rindsblut + 150 ClNa-Lösung + Rindslunge, 5 Stunden, gefunden: Benzoësäure 185 mg.
2. Benzylalkohol 0,45 g + 450 Hundeblut + 40 ClNa-Lösung + Hundeniere, 4½ Stunde, gefunden: Benzoësäure 140 mg.
3. Benzylalkohol 0,20 g + 750 Hundeblut ohne ClNa-Lösung + Hundeniere, 3 Stunden, gefunden: Benzoësäure 15 mg.
4. Benzylalkohol 1,0 g + 1500 Schweinsblut ohne ClNa-Lösung + Schweinsniere, 3 Stunden, gefunden: Benzoësäure 17 mg.
5. Salicylaldehyd 1,0 g + 1000 Schweinsblut + Schweinsniere, 5 Stunden, gefunden: Salicylsäure 120 mg.
6. Salicylaldehyd 1,0 g + 250 Schweinsblut + Schweinslunge, 3 Stunden, gefunden: Salicylsäure 39 mg.

Das Resultat dieser Versuche ist, dass in den Organen 15—185 mg der einen oder der anderen Säure gebildet werden, unter Bedingungen und innerhalb von Zeiträumen, in denen das Blut allein keine Oxydation der Muttersubstanzen zu Wege bringt.

III. Oxydation von Benzylalkohol und Salicylaldehyd in den Geweben ohne die Gegenwart von Blut.

Es fragte sich zunächst, ob der Blutsauerstoff für das Zustandekommen der Oxydation in den Geweben nothwendig ist, oder ob er durch den gewöhnlichen Luftsauerstoff ersetzt werden kann.

Die Versuche wurden in der angegebenen Weise an der Lunge ausgeführt, nur dass der Benzylalkohol statt mit Blut mit blutfreier ClNalösung vermischt und diese in die Lungengefässe gebracht wurde.

Versuch 2. ½ Pferdelunge mit 1500 ccm Pferdeserum und 1,5 g Benzylalkohol 4 Stunden geathmet. Die Lunge war noch etwas bluthaltig infolge von Gerinnseln in den grossen Gefässen. Gefunden: Benzoësäure 323 mg.

Versuch 3. ½ Pferdelunge mit 6 Liter 0,7 proc. ClNa-Lösung ausgespült, bis die ausfliessende Flüssigkeit nur noch rosaroth gefärbt erschien. 1500 ccm 0,7 proc. ClNa-Lösung und 1,5 g Benzylalkohol zugesetzt und 4½ Stunden geathmet. Gefunden: Benzoësäure 212 mg.

Der Luftsauerstoff vermag also mit derselben Intensität, wie der Blutsauerstoff, Benzylalkohol in den Geweben zu Benzoësäure zu oxydiren. Diese Art der Oxydation ist nicht neu, denn sie stimmt vollkommen mit den Oxydationsvorgängen überein, die im Organismus hämoglobinfreier Thiere zu Stande kommen. Die Luftröhren und Alveolen in unseren Versuchen entsprechen den Tracheen der Insekten, während die mit Kochsalzlösung oder Blutserum gefüllten Gefässe der Lunge mit den farbloses Blut führenden Gefässen dieser Thiere übereinstimmen. In beiden Fällen gelangt der Luftsauerstoff in die das wahre Blut ersetzende Flüssigkeit und bringt unter dem Einfluss der Gewebe die Oxydationen zu Stande. Wenn bei höheren Geschöpfen der Luftsauerstoff direct in die Gewebe dringen könnte, so vermöchten auch diese von der Luft zu leben.

Der Gang der weiteren Untersuchung war nun von selbst gegeben. Es musste vor allen Dingen ermittelt werden, ob das Vermögen, Oxydationen zu vermitteln, den Geweben nur während des Lebens zukommt, oder ob sie diese Fähigkeit auch nach ihrem Absterben beibehalten. Dieser Gedanke könnte gewagt erscheinen, denn die Vorstellung, dass die animalische Oxydation ein Lebensvorgang sei, ist eine so tief gewurzelte, dass wohl deshalb bisher Versuche in dieser Richtung unterblieben sind, und dass es fast der Entschuldigung bedarf, wenn an die Möglichkeit gedacht wird, dass es anders sein könnte.

IV. Verhalten des vergifteten Gewebes.

Zunächst untersuchte ich das Verhalten des vergifteten Lungengewebes und wählte zur Vergiftung desselben das Chinin und Car-

bol, welche unter geeigneten Bedingungen für alle Gewebe sehr schädlich sind.

Es wurden zu diesem Zweck folgende Versuche ausgeführt:

Versuch 4. 1/2 Pferdelunge mit 2 Liter Kochsalzlösung und 3 g Chinin. hydrochl. + 1,2 g Benzylalkohol, 4 Stunden im feucht-warmen Kasten geathmet. Gefunden: Benzoësäure 113 mg.

Versuch 5. 1/2 Pferdelunge mit 1,5 Liter einer 2,5 pro mille Lösung von Chinin. hydrochl. 2 Stunden stehen gelassen; dann 1,2 g Benzylalkohol in 500 ccm 2,5 pro mille Chininlösung zugesetzt und 4 Stunden im feucht-warmen Kasten geathmet. Gefunden:
Benzoësäure 43 mg.

Versuch 6. 1/2 Pferdelunge 48 Stunden in einer 2 proc. Carbolsäure-ClNa-Lösung. Nachher mit 0,7 proc. ClNa-Lösung ausgespült und 4 Stunden mit 1,5 Liter ClNa-Lösung und 1,2 g Salicylaldehyd geathmet. Gefunden: Salicylsäure 60 mg.

In diesen Versuchen konnte es allenfalls nur zweifelhaft sein, ob das Chinin und Carbol die Gewebe wirklich zum Absterben gebracht hatten. Doch lässt es sich kaum denken, dass eine Lunge, welche 48 Stunden der Einwirkung einer Carbollösung von 2 Proc. ausgesetzt war, noch irgend welche Lebenseigenschaft behalten hatte. Dennoch musste weiter untersucht werden, ob eine Lunge, die in anderer Weise unter Bedingungen gehalten war, die ihre vitalen Eigenschaften zu vernichten geeignet erschienen, ebenfalls noch Oxydationen zu vermitteln im Stande ist.

V. *Gefrieren des Gewebes.*

Als weiteres Mittel zur Abtödtung des Lungengewebes wurde das Gefrieren gewählt. Ueber die Ausführung geben die folgenden Versuche Aufschluss:

Versuch 7. 1/2 Pferdelunge 48 Stunden in einer Kältemischung bretthart durchgefroren; dann langsam in kaltem und zuletzt in lauem Wasser aufgethaut. 4 Stunden im feucht-warmen Kasten mit 1,5 Liter 0,7 proc. ClNa-Lösung und 1,1 g Benzylalkohol geathmet. Gefunden: Benzoësäure 73 mg.

Versuch 8. 1/2 Pferdelunge bei — 12° 24 Stunden hart gefroren. Nach langsamem Aufthauen 4 Stunden mit 2 Liter ClNa-Lösung und 1,2 g Salicylaldehyd im feucht-warmen Kasten geathmet. Gefunden:
Salicylsäure 93 mg.

Da sowohl in den mit Chinin und Carbol vergifteten, als auch in den bis zu 48 Stunden gefroren gewesenen Lungen ansehnliche, von der Norm kaum abweichende Mengen von Benzoësäure oder Salicylsäure gebildet werden, so erscheint es unzweifelhaft, dass auch das todte Gewebe Oxydationen zu vermitteln im Stande ist. Dieses Resultat wird in den folgenden Versuchen im vollsten Maasse bestätigt.

VI. Verhalten des unter Alkohol erhärteten Gewebes.

Die nachstehenden Versuche hatten den Zweck, festzustellen, ob das todte Gewebe nur in seiner Totalität, vielleicht vermöge seines anatomischen Baues, etwa wie fein vertheiltes Platin oder gepulverte Kohle, die Oxydation herbeiführt, oder ob dabei nur gewisse Gewebsbestandtheile betheiligt sind.

Das Organ wurde zunächst in toto erhärtet, der Alkohol durch Auswässern mit physiologischer Kochsalzlösung entfernt und dann die Athmung an der Lunge und die Durchblutung an der Niere in der gewöhnlichen Weise vorgenommen.

Versuch 9. 1/2 Pferdelunge 14 Tage in 75 proc. Alkohol, dann 1 Stunde in destillirtem Wasser und 12 Stunden in 0,7 proc. ClNa-Lösung. 5 Stunden mit 1,5 Liter ClNa-Lösung und 1,1 g Salicylaldehyd geathmet. Gefunden: Salicylsäure 32 mg.

Versuch 10. 1 Pferdeniere 12 Tage in 75 proc. Alkohol, 2 1/2 Stunden am Jacobj'schen Durchblutungsapparat mit 400 ccm Pferdeblut und 1,0 g Salicylaldehyd bei 37° durchblutet. Gefunden: Salicylsäure 53 mg.

Versuch 11. 1 Pferdeniere 14 Tage in 80 proc. Alkohol, 24 Stunden in 0,7 proc. ClNa-Lösung und 3 1/2 Stunden am Durchblutungsapparat mit 700 ccm Pferdeblut und 1 g Benzylalkohol bei 37° durchblutet. Gefunden: Benzoësäure 38 mg.

In anderen Versuchen wurde das Organ fein zerhackt, der Brei unter Alkohol erhärtet, getrocknet, die trockene, in ClNalösung aufgeweichte Masse dem Blute beigemischt und dieses Gemisch auf seine oxydirenden Eigenschaften untersucht. Zu diesem Zweck blieb dasselbe während längerer Zeit bei 20—30° unter öfterem Umschütteln stehen; oder um die Arterialisirung des Blutes noch mehr zu befördern, liess ich es in dünner Schicht an der Innenseite einer Röhre von 15—20 mm Durchmesser im Lichten und 2 Meter Länge herabfliessen, indem die Flüssigkeit immer von Neuem auf einen oben mit der Röhre in Verbindung stehenden Trichter gegossen wurde, dessen Ausflussöffnung passend regulirt werden konnte.

Versuch 12. 1 Pferdeniere zerhackt und fein zerrieben. Der Brei 24 Stunden in Alkohol, dann 5 Tage im Vacuum über SO_4H_2 getrocknet. Die trockene Masse wieder zerrieben, mit Blut und 1 g Salicylaldehyd versetzt und 3 Stunden an der Röhre herunterrieseln lassen. Gefunden: Keine Salicylsäure.

Versuch 13. 2 Pferdenieren zerhackt, mit Alkohol gefällt und getrocknet. Der trockene Rückstand 1/2 Stunde mit 1 proc. ClNa-Lösung und wenig CO_3Na_2 aufgeweicht, dann 24 Stunden unter öfterem Schütteln mit 1 Liter Blut und 1 g Salicylaldehyd bei 25—30° stehen gelassen. Gefunden: Salicylsäure 137 mg.

Versuch 14. Genau in derselben Weise ausgeführt wie der vorige. efunden:
Salicylsäure 123 mg.

Versuch 15. 1 Kilo Pferdefleisch (Lenden) zerhackt und mit lkohol und Aether behandelt. Das trockene Gewebspulver mit 1,5 Liter lut und 1 g Salicylaldehyd 24 Stunden bei 35° stehen gelassen. Gefunden:
Salicylsäure 20 mg.

In Alkohol erhärtetes Rindspankreas wirkte energisch verdauend ıd zerstörte nach kurzer Zeit die Blutkörperchen; es gab auch keine alicylsäure.

Obgleich in dem einen Versuche keine Salicylsäure gefunden urde, was wahrscheinlich dem langen Trocknen der erhärteten Geebsmasse zuzuschreiben ist, so kann es doch keinem Zweifel unteregen, dass auch das zerkleinerte, dann unter Alkohol erhärtete und etrocknete Gewebe noch Oxydationen zu vermitteln im Stande ist.

VII. Versuche mit dem Auszug der frischen und unter Alkohol erhärteten Gewebe.

Schon nach den vorstehenden Versuchen erschien es mindestens ı hohen Grade wahrscheinlich, dass die morphologische Anordnung er Gewebe nicht die Ursache der Oxydation in denselben sei. Immerin aber lag die Möglichkeit vor, dass die unter Alkohol erhärtete ıd dann getrocknete Gewebsmasse im Blute dieselbe Wirkung habe, ie etwa gepulverte Kohle. Es musste deshalb festgestellt werden, ɔ auch der von den festen Bestandtheilen befreite Auszug der Geebe eine die Oxydation vermittelnde Wirkung hatte.

Es wurden zunächst Versuche mit einem durch Kochsalzlösung ıs den frischen zerriebenen Geweben hergestellten Auszug ausgeführt.

Versuch 16. ½ Pferdelunge grob zerhackt und in der Muskelresse ausgepresst; dann zweimal mit etwas Kochsalzlösung ausgezogen nd ausgepresst. Die aus der Presse fliessende Flüssigkeit wird in ein echerglas aufgefangen, in welchem 1 Liter Pferdeblut und 1 g Salicyldehyd enthalten sind. Das Gemisch auf 35—40° erwärmt, während Stunden an der Glasröhre herunterrieseln lassen. Gefunden:
Salicylsäure 23 mg.

Versuch 17. 2 Pferdenieren, fein zerhackt, mit ClNa-Lösung auszogen. Auszug centrifugirt, filtrirt mit dem gleichen Volum Blut und g Salicylaldehyd, 24 Stunden bei 25—35° stehen gelassen. Gefunden:
Salicylsäure 59 mg.

Da in den Versuchen an der Lunge die Oxydation auch ohne lut, durch den Luftsauerstoff zu Stande kam, so liess sich annehmen, ıss ein solcher Gewebsauszug auch ohne Blut oxydationsvermittelnd irken werde, wenn der Zutritt von Luft in genügender Weise er-

folgte. Dies wurde in der Weise herbeigeführt, dass man während mehrerer Stunden in der oben angegebenen Weise die Flüssigkeit an der Glasröhre in dünner Schicht herabfliessen liess.

Versuch 18. $^1/_2$ Pferdelunge fein zerhackt, dreimal mit lauwarmer ClNa-Lösung ausgezogen. Die Masse durch ein feines Tuch colirt, ohne auszupressen. 1 g Salicylaldehyd zugesetzt und 5 Stunden bei 35° an der Glasröhre herunterrieseln lassen. Gefunden: Salicylsäure 53 mg.

Versuch 19. 1 frische Rindsniere fein zerhackt und mit lauwarmer 0,7 proc. ClNa-Lösung ausgezogen. Der Auszug durch ein feines Tuch colirt und $3^1/_2$ Stunden bei 37° mit 1 g Salicylaldehyd durch die Glasröhre fliessen lassen. Gefunden: Salicylsäure 21 mg.

Versuch 20. 1 Pferdeniere zerhackt, durch ein feines Drahtnetz zu einem ganz dünnen Brei zerrieben. Mit 1 Liter 0,7 proc. ClNa-Lösung versetzt, durch ein feines Tuch colirt, 1 g Salicylaldehyd zugesetzt und 3 Stunden durch die Glasröhre bei 35° zur Sättigung mit Sauerstoff fliessen lassen. Gefunden: Salicylsäure 13 mg.

Versuch 21. 2 Pferdenieren fein zerhackt, mit 1,5 proc. ClNa-Lösung ausgezogen. Der Auszug, centrifugirt und filtrirt, enthält keine zelligen Gebilde mehr, nur Detritus, was grösstentheils aus Fett besteht. 3 Stunden mit 1 g Salicylaldehyd durch die Röhre fliessen lassen. Gefunden: Salicylsäure 85 mg

Versuch 22. 2 kleine Pferdenieren zerrieben und mit Wasser ausgezogen. Der Auszug centrifugirt, filtrirt und mit so viel ganz verdünnter Natronlauge versetzt, bis die Lösung klar wurde und keine Detritusbestandtheile mehr darin nachzuweisen waren. 4 Stunden mit 1 g Salicylaldehyd durch die Röhre bei 30—35° fliessen lassen. Gefunden: Salicylsäure 11 mg.

Während reines Blut unter den gleichen Bedingungen Salicylaldehyd überhaupt nicht zu oxydiren vermag, wirkt ein solcher Auszug der frischen Gewebe verhältnissmässig sehr kräftig oxydirend.

Um aber die volle Sicherheit zu gewinnen, dass wirklich gelöste Stoffe diese Oxydation herbeiführen, wurden die Versuche auch noch in der Weise abgeändert, dass der wässerige Auszug nicht aus den frischen Geweben, sondern aus den in der oben angegebenen Weise zerhackten, dann unter Alkohol erhärteten und getrockneten Organen hergestellt wurde. Durch Filtriren oder Centrifugiren konnte dieser Auszug völlig frei von Gewebsbestandtheilen erhalten werden.

Versuch 23. 2 Pferdenieren zerhackt, zuerst 2 Stunden mit 80 proc. Alkohol behandelt, ausgepresst und mit absolutem Alkohol ausgewaschen, endlich mit frisch destillirtem Aether der Alkohol entfernt. Der getrocknete Rückstand mehrfach mit Wasser ausgezogen. Der Auszug centrifugirt, filtrirt (bleibt opalisirend), mit ClNa bis zur 1 proc. Lösung versetzt und dann mit demselben Volum Blut und 1 g. Salicylaldehyd 4 Stunden durch die Glasröhre fliessen lassen. Gefunden: Salicylsäure 12 mg.

Versuch 24. Genau in derselben Weise wie voriger Versuch. gefunden: Salicylsäure 25 mg.

Versuch 25. Genau in derselben Weise wie voriger Versuch. Während des ganzen Versuches und der nachträglichen Verarbeitung der Flüssigkeiten, muss sorgfältig auf schwach alkalische Reaction derselben geachtet werden. Salicylsäure 36 mg.

Die Menge der gebildeten Salicylsäure ist in diesen Versuchen im Durchschnitt zwar geringer als in den mit dem Auszug frischer Organe ausgeführten; wenn man aber auch hier berücksichtigt, dass das sauerstoffhaltige Blut oder wässerige Flüssigkeiten anderer Art bei Luftzutritt diese Wirkung auf Salicylaldehyd überhaupt nicht haben, so ist zunächst das Resultat gesichert, dass in den Geweben eine in Wasser lösliche Substanz enthalten ist, unter deren Einfluss der Blut- oder Luftsauerstoff Benzylalkohol zu Benzoësäure und Salicylaldehyd zu Salicylsäure zu oxydiren im Stande ist.

Es könnte aber den Anschein haben, als dürfe man die Gewebe jeder beliebigen Behandlung unterwerfen, ohne dass dies auf das Zustandekommen der Oxydation unter den übrigen eingehaltenen Bedingungen einen Einfluss hätte. Dadurch würde der Verdacht erweckt, dass der Zusammenhang zwischen der erfolgten Oxydation und der Gegenwart der in so verschiedener Weise behandelten Gewebsproducte ein rein zufälliger sei. Es lässt sich aber leicht nachweisen, dass das nicht der Fall ist; denn setzt man die Gewebe der Siedehitze aus, so verlieren sie die Fähigkeit, Oxydationen zu vermitteln, vollständig.

Wenn man alle bisher ermittelten Thatsachen zusammenhält und erwägt:

1. dass das Blut allein die hier in Rede stehenden Oxydationen nicht herbeizuführen vermag;

2. dass die in verschiedener Weise einfach abgetödteten Gewebe, sowie ein aus denselben hergestellter Auszug bei Gegenwart von Blut- oder Luftsauerstoff die Fähigkeit beibehalten hat, Oxydationen zu vermitteln, und

3. dass diese Fähigkeit bei der Siedetemperatur verloren geht,

so lassen diese Resultate nur die Deutung zu, dass die Oxydation im Thierkörper unter dem Einfluss eines Ferments oder Enzyms zu Stande kommt.

Diese Antwort auf die gestellte Frage war ganz unerwartet und überraschend und konnte auf den ersten Blick wenig befriedigend erscheinen. Denn man musste sich fragen: Was ist mit dieser Erkenntniss gewonnen, was wissen wir jetzt mehr von der animalischen Oxydation, als zuvor? Aber dieser Frage kann man die Thatsache ent-

gegenhalten, dass wir von dem Wesen anderer Fermentationsvorgänge, die durch Enzyme herbeigeführt werden, auch nicht mehr wissen, und dass sich selbst die gewöhnliche Verbrennung bei höherer Temperatur keineswegs in allen Fällen genügend erklären lässt. So z. B. besteht der Schwefel bei Temperaturen von 1000—1200° aus 2 Atomen S. Es wird also bei diesen hohen Temperaturen eine Spaltung des Schwefelmolecüls in die einzelnen Atome nicht herbeigeführt, und dennoch liegt die Entzündungstemperatur desselben schon bei 250 bis 260°, d. h. bei Gegenwart von Sauerstoff wirkt die Wärme schon bei dieser niedrigen Temperatur spaltend auf das Molecül. Beim Phosphor geschieht dies schon bei gewöhnlicher Temperatur.

Die gleiche Bedeutung, wie in diesen Fällen die Wärme, hat bei der thierischen Oxydation das Ferment. Ein Gegensatz zwischen der Wirkung dieses Ferments und der übrigen sogenannten katalytischen Fermente besteht nicht, denn es handelt sich, wie Schmiedeberg[1]) nachgewiesen hat, auch bei der Oxydation um eine Lockerung von H-Atomen, um ein Abreissen derselben von den C-Atomen, an denen sie haften.

Jedenfalls aber beseitigt die Erkenntniss, dass die Oxydation im thierischen Organismus unter dem Einfluss eines Enzyms zu Stande kommt, ein Stück von der in neuerer Zeit wieder etwas mehr auftauchenden Lebenskraft. An diesem Fortschritt muss man sich zur Zeit genügen lassen.

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. XIV. Bd. S. 296 u. ff. 1881.

XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber die Wirkung einiger Papaveraceenalkaloide.

Von

Hans Meyer.

(Mit 4 Curven.)

Aus der verhältnissmässig kleinen Familie der Papaveraceen ist bisher nur Papaver somniferum in chemischer und in pharmakologischer Richtung genauer untersucht worden, obwohl auch andere Glieder der Familie, wie Sanguinaria canad., Chelidonium maj., Glaucium lut., Bocconia frut., Argemone mexic. u. a., seit lange als heilkräftig bekannt, wenn schon gegenwärtig nicht eben viel in Gebrauch sind.

Erst in neuester Zeit haben die Untersuchungen von E. Schmidt und seinen Schülern [1]) Licht über die chemischen Bestandtheile einer Reihe von Papaveraceen verbreitet und hier eine interessante Bestätigung des schon von Camerarius aufgestellten, später besonders von de Candolle in seinem „Versuch über die Arzneikräfte der Pflanzen" vertretenen Satzes gebracht: dass morphologisch nahe verwandte Arten auch chemisch unter einander in enger Beziehung zu stehen pflegen. Es wurde nämlich dargestellt

1. aus Chelidonium majus:
   - Chelidonin [2])
   - α-Homochelidonin
   - β-Homochelidonin
   - Chelerythrin
   - Protopin

1) Dissertationen: A. Henschke 1886. Erlangen; F. Selle 1889. Erlangen; G. König 1890. Marburg; W. Tietz 1891. Marburg.

2) Die bisher mit den Namen Chelidonin, Chelerythrin, Sanguinarin bezeichneten, z. Th. im Handel befindlichen Präparate sind sämmtlich wechselnde, oft unreine Gemenge aus den oben aufgeführten, nunmehr als chemische Individuen zu betrachtenden Substanzen.

2. aus Stylophoron diphyllum:
Chelidonin
Chelerythrin
Protopin (?)
Sanguinarin
3. aus Sanguinaria canadensis:
Chelerythrin
Sanguinarin
β-Homochelidonin
Protopin.

Von diesen Alkaloiden findet sich das Protopin ferner im Opium, wahrscheinlich auch in der Elscholtzia californica und der Macleya cordata; in letzterer Papaveracee anscheinend auch das Sanguinarin.

Ueber die Constitution der genannten Basen ist Näheres noch nicht bekannt. Indess liefert das Chelidonin bei der Oxydation mit übermangansaurem Kali dieselben Producte wie Morphium, so dass auf eine gewisse Verwandtschaft dieser beiden Alkaloide geschlossen werden dürfte.

Es ist ohne Weiteres klar, dass die bisherigen pharmakologischen Untersuchungen der Chelidonium- und Sanguinaria-Alkaloide zunächst nicht verwerthbar sind, da es sich dabei immer um unreine Präparate, wechselnde Gemenge verschiedener Basen handelte. Es braucht daher hier nicht auf die einschlagende Literatur[1]) eingegangen zu werden.

Ueber die Wirkungen des reinen Protopins hat vor Kurzem Herr Dr. v. Engel[2]) berichtet; mit den übrigen Alkaloiden habe ich, z. Th. in Gemeinschaft mit Herrn C. Ley, einige orientirende pharmakologische Untersuchungen angestellt, deren Resultate ich hier kurz mittheilen will.

Die Präparate verdanke ich sämmtlich Herrn Collegen E. Schmidt, der dieselben freundlichst zur Verfügung stellte.

I. Chelidonin.

Das Chelidonin $C_{20}H_{19}NO_5$ bildet aus heissem Alkohol oder Chloroform krystallisirt farblose glänzende Tafeln, die in Wasser ganz unlöslich sind. Mit Säuren vereinigt es sich zu sauer reagirenden Salzen, von denen das salzsaure und salpetersaure sehr wenig, das schwefelsaure und phosphorsaure reichlich sich in Wasser lösen. Es wurden

1) Zusammengestellt in der Dissertation des Herrn Ley. Marburg 1890.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVII. Bd. S. 419. Zu allen Versuchen v. Engel's ist schwefelsaures Protopin in 2—4 proc. Lösungen benutzt worden, was in der Arbeit aus Versehen nicht angegeben ist.

daher zu unseren Versuchen hauptsächlich die beiden le t ren Salze in 1—10 proc. Lösung verwandt, obschon die saure Reaction derselben mitunter störend sein kann; es gelang aber nicht, weder unter den organischen Säuren, noch unter anderen indifferenten Körpern ein zweckmässigeres Lösungsmittel zu finden.

Die Wirkung des Chelidonins an Thieren zeigt sich hauptsächlich in einem eigenartigen Betäubungszustande: Frösche werden zunächst träge, machen spontan keine Fluchtversuche, verlieren allmählich auch die Fähigkeit zum Sprung und zu coordinirten Bewegungen überhaupt, widerstreben auch weiterhin nicht mehr der Rückenlage und werden schliesslich ganz unempfindlich und scheinbar reactionslos; inzwischen kann die Respiration ununterbrochen fortdauern, der Herzschlag ist verlangsamt, bleibt aber kräftig, und nach etwa 1—2 Stunden beginnt der Frosch zu erwachen und sich zu erholen. Nur wenn — bei starker Vergiftung — auch die Athmungsthätigkeit gelähmt ward, tritt der Tod ein.

Ganz ähnlich gestaltet sich das Vergiftungsbild an Katzen: nach subcutaner Injection von 2—3 cg pro kg werden die Thiere sehr ruhig, reagiren immer weniger auf psychische oder sensible Reize, schwanken, fallen auf die Seite, lassen sich ohne Widerstand in jede beliebige Lage bringen und bleiben in diesem schlafähnlichen, analgetischen, aber nicht reflexlosen Zustande einige Stunden, um sich dann allmählich wieder zu erholen.

Bei Meerschweinchen ist der Zustand im Wesentlichen der gleiche, doch stellen sich während der Narkose — schon nach mässiger Vergiftung — Zeichen von erhöhter Reflexerregbarkeit, wie heftiges Zusammenfahren bei einem Knall, bei Erschütterung, und auch motorische Reizerscheinungen, Zuckungen in den Extremitäten und an der Kopfmusculatur ein. Im Uebrigen verharren die Thiere in jeder Lage, lassen sich an den Beinen oder Ohren aufhängen und sind für schmerzhafte Reize fast unempfindlich.

Bei Hunden bildet neben verminderter Schmerzempfindlichkeit eine Art von Rausch, wirres Umhertappen, hallucinatorische Unruhe das Hauptsymptom der Vergiftung.

Zum Beleg mögen einige Versuchsbeispiele angeführt werden:

Versuch I. Rana temporaria.

9 h. 47 m. Inject. von 0,005 g Chelidon. sulfur. in 1 proc. Lösung in den Dorsallymphsack.

9 h. 52 m. Sensibilität für mechanische Reize herabgesetzt. Die Bewegungen des Thieres sind träge, ungereizt bleibt es, auf den Rücken gelegt, liegen.

10 h. Der Frosch reagirt gering auf Essigsäure; erscheint vollständig narkotisirt. Das Herz pulsirt langsam und kräftig.

10 h. 9 m. Keine Reaction auf Essigsäure.

11 h. 15 m. Das Thier beginnt wieder sich spontan zu bewegen.

11 h. 30 m. Das Thier richtet sich aus Rückenlage auf, kriecht lebhaft herum.

1 h. 10 m. Das Thier hat sich anscheinend fast vollständig erholt.

Versuch II.

Rana temporaria, grosses, doch etwas mattes Exemplar.

11 h. 28 m. Injection von 2 cg Chelidon. subcutan in 1 proc. Lösung in den Rückenlymphsack.

11 h. 45 m. Der Frosch erscheint narkotisirt, ermuntert sich etwas auf Anreizung, fällt beim Sprung auf den Rücken, ohne sich aufrichten zu können. Athmung sehr schnell, Herzthätigkeit sehr deutlich.

11 h. 48 m. Sensibilität stark herabgesetzt. Herzaction sehr langsam und kräftig.

12 h. 20 m. Inj. von 1 cg (1 Proc.).

12 h. 25 m. Inj. von 1 cg.

Frosch liegt auf dem Rücken, Sensibilität stark herabgesetzt.

12 h. 40 m. Athmung sistirt; Herzschlag noch sichtbar. Sensibilität der unteren Extremitäten vollständig erloschen, die der oberen noch etwas erhalten. Elektrische Reizbarkeit vom Nerven und vom Muskel aus noch vollständig erhalten.

Versuch unterbrochen.

5 h. 15 m. ist schon Muskelstarre eingetreten.

Versuch III. Meerschweinchen.

12 h. 8 m. Subcutane Injection von 0,07 g Chelidon. sulfur. 1 Proc. Injection schmerzhaft.

12 h. 10 m. Thier ist äusserst schreckhaft.

12 h. 15 m. Desgl., doch ist das Thier schon narkotisirt; schwankt sehr beim Laufen. Sensibilität stark herabgesetzt.

12 h. 21 m. Das Thier bleibt in jeder Lage liegen; scheint vollständig betäubt. Excitirt und auf den Boden gesetzt läuft es kriechend und schwankend, öfter auf die Seite fallend.

12 h. 40 m. In den Hinterbeinen fehlt die Sensibilität vollständig.

1 h. — m. Das Thier ist total narkotisirt.

Versuch unterbrochen. Thier erholt sich wieder.

Versuch IV. Meerschweinchen.

12 h. 40 m. Subcutane Injection von 0,04 g Chelidonin. hydrochlor. 1 Proc.

12 h. 55 m. Das Thier ist wie narkotisirt. Sensibilität stark herabgesetzt. Auf die Beine gesetzt und excitirt läuft es fort; verharrt aber sonst in jeder Lage, in die es gebracht wird.

1 h. 10 m. treten Krämpfe der Extremitäten und der rechten Kopfmusculatur ein.

Herzaction stark.

Versuch unterbrochen.

5 h. 15 m. Das Thier hat sich vollständig erholt.

Versuch V. Katze 3500 g schwer.

11 h. 58 m. Subcutane Injection von 0,1 g Chelidonin. sulfur. 1 Proc.

12 h. 30 m. Weitere Injection von 0,045 g.

12 h. 45 m. Die Katze schwankt und fällt um.

1 h. — m. Die Sensibilität ist fast vollständig erloschen; die Katze ıeint sehr betäubt; reagirt nicht auf eine vorgehaltene Maus, sie lässt h am Schwanze in die Höhe heben.

Versuch abgebrochen; Thier erholt sich.

Aus dem Geschilderten erkennt man die grosse Aehnlichkeit mit r Morphiumwirkung, von welcher sich die des Chelidonins auf den ıten Blick nur durch den Mangel der Reflexsteigerung bei Fröschen d Katzen unterscheidet; auch das Erbrechen, welches bei Hunden d Katzen nach Morphiumvergiftung (schon nach 2—3 mg subcutan) ır constant auftritt, fehlt hier. Ferner scheint für Warmblüter das elidonin weniger giftig zu sein: bei Katzen und Meerschweinchen ten erst nach etwa 0,05 pro kg narkotische Erscheinungen ein; ein ıninchen von 1500 g ertrug sogar 0,6 (gleich 0,4 pro kg) in den ıgen gebracht ohne merkliche Wirkung. — Auf Frösche dagegen rkt es erheblich stärker als Morphium, indem 3—5 mg zur Narkose d 5—10 mg zur Tödtung genügen.

Abgesehen hiervon ergiebt aber die genauere Untersuchung noch ıe Reihe anderer Unterschiede, und zwar betreffend

1. Die Wirkung auf das Nervensystem.

Die Chelidoninlähmung erstreckt sich nicht allein auf das centrale, ıdern auch auf einen Theil des peripheren Nervensystems. Schaltet ın nämlich bei einem Frosch ein Bein aus der Circulation und Vertung aus, so können von diesem aus auch in tiefer Narkose des ıieres in der Regel noch Reflexe ausgelöst werden, während sonst Hautempfindlichkeit ganz oder theilweise geschwunden ist.

Versuch VI.

Männliche Temporaria. Iliaca dextr. unterbunden, kleine Hautgese abgesengt.

11 h. 10 m. In den Bauchlymphsack 1 ccm 1 proc. Chelidoninlösung.

11 h. 15 m. Der Frosch sitzt niedergekauert da. Ab und zu träge wehrende Bewegungen der Hinterbeine; Sprung nicht mehr möglich.

11 h. 20 m. Der Frosch bleibt auf den Rücken gelegt liegen; kehrt h nach ca. 2 Minuten auf einen Reiz langsam um. Athmung ruhig, ;elmässig. Auf Kneifen des linken Hinterbeines nach langer Latenz e stossende Reflexbewegung; nach Reizung des rechten Beines sotiger starker Reflex.

11 h. 25 m. bleibt auf dem Rücken schlaff liegen.

11 h. 30 m. bleibt in jeder Lage. Reflexe sehr abgeschwächt und

verlangsamt, nur vom rechten Bein durch Kneifen oder Betupfen mit Essigsäure rasche und energische Reflexe auszulösen. Von den vorderen Extremitäten überhaupt kein Reflex mehr zu erhalten.

11 h. 45 m. Respiration sistirt. Rückenmark, Nerven und Muskeln mit elektrischem Strom gut erregbar. Reflexe fast ganz erloschen.

12 h. 30 m. Völlig reactionslos, auch vom rechten Bein aus kein Reflex mehr zu erhalten. Herzschlag sehr verlangsamt.

Versuch abgebrochen.

Umgekehrt, taucht man das Bein eines Frosches in eine 5 proc. Chelidoninlösung, so wird dasselbe nach wenigen Minuten unempfindlich, ganz wie nach Bepinseln mit Cocainlösung. Ebenso wird bei Fröschen, Meerschweinchen und Kaninchen die Cornea in wenigen Minuten ganz oder nahezu ganz unempfindlich, wenn ein paar Tropfen der Chelidoninlösung in den Bindehautsack gebracht sind; dass es sich dabei nicht um Säure- oder Salzwirkung handelt, wurde durch entsprechende Controlversuche festgestellt. Die Wirkung ist aber nur von kurzer Dauer (10—15 Minuten) und lässt sich an Katzen fast gar nicht, an Menschen nur sehr unvollkommen erzielen. — Die Pupille wird dabei nicht verändert, mitunter nur durch den sensibeln Reiz vorübergehend verengt.

2. Die Wirkung auf die Kreislaufsorgane.

Der Einfluss des Chelidonins auf das Froschherz ergiebt sich aus den folgenden Versuchsbeispielen:

Versuch VII.

Rana temporaria; Herz freigelegt.

	Herzcontractionen in 1 Minute.
12 h. 50 m. — 52 m.	60
12 h. 55 m. 0,0025 Chelidonin. sulf. (5 Proc.) subcutan injicirt.	
12 h. 50 m.	16
1 h. — m.	12
1 h. 04 m.	8
1 h. 14 m.	12

Versuch abgebrochen.

Versuch VIII.

Rana viridis in Rückenlage befestigt; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Contractionen per Minute.
12 h. 7 m.	60
12 h. 12 m.	60
12 h. 16 m. Inj. von 0,0075 g in den Rückenlymphsack.	
12 h. 21 m.	30
12 h. 26 m.	22
12 h. 33 m.	20
12 h. 58 m.	14
1 h. 07 m.	0

Auf elektrischen Reiz contrahirt sich noch das Herz; spontan nicht mehr. Versuch beendet.

Versuch IX.

Rana temporaria in Rückenlage befestigt; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Contractionen per Minute.
10 h. 11 m.	59
10 h. 16 m.	55
10 h. 17 m. subcutane Inj. von 0,01 g Chelid. sulfur. 5 Proc.	
10 h. 20 m.	16
10 h. 21 m.	11
10 h. 22 m.	8
10 h. 23 m.	7
10 h. 24 m.	4
10 h. 25 m.	0

Das Thier bewegt sich noch, es wird Atropin applicirt, ohne Erfolg.

10 h. 30 m. Das Thier bewegt sich noch auf mechanischen und chemischen Reiz. Nach längerer rhythmischer elektrischer Reizung des Herzens, das auf den Reiz reagirt, erfolgen wieder spontane Contractionen.

10 h. 35 m.	11
10 h. 37 m.	10

10 h. 50 m. steht das Herz still, das Thier ist todt.

Das Chelidonin wirkt also rasch und heftig auf das Herz des Frosches. Schon in einer Dosis von 0,0025 setzt es die Zahl der Contractionen bis auf wenige in der Minute herab und bringt in Gaben von 0,01—0,02 das Froschherz zum Stillstand und zum Tode. Dabei wird die Diastole immer länger, das Herz immer praller mit dunklem Blute gefüllt, bis es sich durch eine kräftige Systole wieder entleert. Da die Application von Atropin hieran nichts änderte, das stillstehende Herz aber durch mechanische oder elektrische Reize in rhythmische Contractionen versetzt werden konnte, so dürfte es sich um eine durch das Chelidonin bewirkte Lähmung der automatischen Herzganglien handeln.

Beim Warmblüter scheint es sich ähnlich, wenn auch nicht ganz so einfach zu verhalten, wie die folgenden Versuche lehren.

Versuch X.

Kaninchen von 2050 g. Arteria carotis dextra mit dem Quecksilbermanometer verbunden. Spritzencanüle in die Vena jugul. sin. eingebunden. Trachea unversehrt.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulswelle in mm	Bemerkungen
12 h 50 m	133—146	234	1	0,025 Chelid. sulf. (5 Proc.) in die Vene.
12 h 51 m	97	201	1	
12 h 52 m	125	214	2	

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulswelle in mm	Bemerkungen
12 h 55 m	128	196	2	fibrilläre Muskelzuckungen u. schwacher Tetanus.
12 h 57 m	—	—	—	0,025 Chelid. sulf. Druck fällt sofort auf
	99	204	5	Pulshöhe wächst.
12 h 59 m	132	187	10	
1 h — m	139	150	10	
1 h 02 m	—	—		0,005 Atropin. sulf. in die Vene. Alsbald stärkere Druckschwankungen.
	135	188	2–3	
1 h 06 m	124	183	1,5–5	0,005 Atropin. sulf. Pulshöhe sinkt sofort, um bald wieder zu steigen.
1 h 10 m	—	—	—	0,025 Chelidon. sulf. Druck sinkt, um gleich wieder zu steigen.
	96—130	157	6	
1 h 12 m	—	—	—	0,005 Atropin. sulf. Darauf sofort
	122	205	2—3	
1 h 14 m	—	—	—	0,025 Chelid. sulf.
	79	180	2—3	
1 h 19 m	131	129	11	
1 h 25 m	123	120	10–12	
1 h 26 m	132	129	11—12	rechts Nerv. vagus durchtrennt, mit Erfolg gereizt. Darauf 0,01 Atropin. sulf.
1 h 28 m	124	186	2—5	Vagus kaum reizbar. 0,025 Chelidonin. sulf.
1 h 30 m	85	180	1—2	
1 h 34 m	111	150	2–3	
1 h 36 m	123	160	3—4	Ammoniak unter die Nase gehalten treibt den Druck auf 193 mm; lebhafte Reaction.
1 h 37 m	144	148	8–9	Vagusreiz wirksam. Druck fällt dabei auf 91 mm.
1 h 40 m	138	120	7–9	Dyspnoe. — Nach 1 Min. 0,005 Atropin. sulf.
1 h 42 m	138	173	3 4	
1 h 50 m	126	107	4–9	
1 h 53 m	85	114	4–9	Versuch abgebrochen.

Versuch XI.

Kaninchen von 1850 g. Art. carotis mit Manometer, Vena jug. ext. mit Spritzencanüle verbunden. Tracheotomie, spontane Respiration. Vagi angeschlungen.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse u. Respirat. in 20 Sec.		Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
3 h 40–45 m	116	110	49	1–1½	
3 h 45 m					0,02 Chelidon. sulf. (2 Proc.) in die Vene.
	82	70	42	5	
3 h 46 m	145	84	30	2	
3 h 47 m					0,02 Chelidon. sulf. (Dauer der Inj. ca. 15 Secunden).
	64	81	24	3—4	
3 h 50 m	148	94	25	2	
3 h 52 m					Rechter N. vagus wird durchtrennt.
3 h 55 m	144	102	23	1—2	
3 h 56 m					Linker N. vagus durchtrennt.
	168	102	11	1—2	

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse u. Respir. in 20 Sec.		Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
	104	—	—	—	1. Vagus schwach gereizt.
4 h — m	168	105	10	1—2	Reichliche Entleerung weicher Faeces.
4 h — m	—	—	—	—	0,02 Chelidon. sulf. (20 Sec. lange Inj.)
	84	92	11	2—3	
4 h 01 m	120	—	—	—	0,02 Chelidon. sulf. (20 Sec.)
	48	44	12	8—10	
4 h 02 m	66	60	13	6	Pulse ungleich, jeder zweite sehr klein.
4 h 03 m	100	88	16	2	Pulse regelm. — Inject. v. 2½ mg Atropin in d. Vene.
	114	93	14	2	
4 h 04 m	126	100	16	1—2	0,02 Chelidon. sulf.
	60	66	16	6	Pulse unregelmässig.
4 h 05 m	98	92	16	5	0,02 Chelidon. sulf.
	36	66	12	6	
4 h 06 m	58	58	15	4	
4 h 08 m	76	96	14	2	Von jetzt ab continuirliches Sinken d. Druckes unter Aufhören der Respiration. Das Herz pulsirt noch schwach nach dem Tode, der ohne Krampf erfolgt.
4 h 10 m	0	—	—	—	

Versuch XII.

Katze von 3720 g. Keine Narkose, kein Curare. Canüle in die Ven. jug. ext. s. eingebunden. 2 proc. Chelidoninlösung.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulswelle in mm	Respir. in 1 Min.	Bemerkungen
12 h 10 m	211	168	4—5	27	0,04 Chelidon. sulf. in die Vene. Druck fällt ein wenig; Pulse frequenter, kleiner. Enorm starke Salivation, vorübergehende Dyspnoe.
12 h 11 m	180	201	2—3	30	0,04 Chelidon. sulf.; nach ½ Min. nochmals 0,04 Chelidon. sulf.; nach weiteren 30 Sec. wieder 0,04 Chelidon. sulf.
12 h 15 m	251	129	10—11	24	Druck steigt, Pulse werden langsamer, grösser.
12 h 17 m	238	129	10—11	27	0,001 Atrop. sulf.; Pulse alsbald kleiner, frequenter.
12 h 18 m	257	168	4—5	25	Versuch abgebrochen.

Das Thier, losgebunden, liegt tief narkotisirt ohne Reaction auf Nadelstiche u. dgl. Reflexe weder während, noch nach dem Versuch erhöht.

Um 1 h. 15 m. erwacht die Katze, schreit kläglich, bei dem Versuch aufzustehen und zu gehen fällt sie taumelnd auf die Seite. Gegen schmerzhafte Reize ist sie noch fast ganz unempfindlich.

4 h. Das Thier ist noch merklich narkotisirt, Gang taumelnd.

6 h. Die Katze hat sich vollkommen erholt.

Versuch XIII.

Katze von 3200 g. In die Fussvene Curare 0,01; alsbald vollständige Lähmung. Künstliche Respiration 25—27 in 1 Min.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 20 Sec.	Höhe der Pulswelle	Bemerkungen
11 h 30 m	116	82	1—1,5	Tiefe Curare-Narkose.
11 h 42 m	113	80	1—1,5	0,05 Chelidon. sulf. (5 Proc.) in die Vene. Druck fällt sofort,
	44	82	2—2,5	um sich gleich wieder zu erheben auf:
	103	80	1,5—2	
11 h 47 m	104	72	1,5—2	0,05 Chelidon. sulf. w. o. Abfall auf
	35	54	3	dann Erhebung auf
	88	54	2	1/2 mg Atropin sulf. in die Vene. Kein Erfolg.
11 h 55 m	112	56	2	
11 h 58 m	—	—	—	2 mg Atropin sulf. Druck sinkt vorübergehend auf
	88	54	2	sonst kein Effect.
12 h — m	—	—	—	Erstickung treibt den Druck auf
	116	52	2	
12 h 03 m	104	54	2	0,05 Chelidon. sulf. Abfall, Wiederansteigen des Druckes:
	26	47	3	
	46	—	—	0,05 Chelidon. sulf. wie oben
	18	38	3	Wiederansteigen auf
12 h 10 m	56	44	—	Curare-Narkose schwindet; es treten spontane Respirationsbewegungen auf; der Blutdruck steigt continuirlich.
12 h 15 m	87	42	3	
12 h 20 m	144	51	4—5	Pulswellen sehr gross. 0,1 Chelid. sulf. Abfall:
	16	38	5—6	
12 h 25 m	24	29	4	Der Blutdruck bleibt jetzt ziemlich niedrig.
12 h 35 m	52	37	4—5	
12 h 38 m	—	—	—	1 mg Strychnin. nitr. subcutan: keine Steigerung des Blutdrucks.
12 h 40 m	37	33	4—5	heftiger Tetanus, während dessen der Druck sinkt auf 37 mm; darauf wieder Erhebung auf
12 h 43 m	48	34	3—4	
				Versuch abgebrochen; das Thier wird durch Verbluten getödtet.

Versuch XIV.

Dachshund von 10,7 kg. Rechte art. carotis am Manometer. Cantüle in die Ven. saphena des linken Beines eingeführt. Tracheotomie, künstliche Respiration. Curare.

Zeit	Mittlerer Druck in mm	Pulse in 20 Sec.	Höhe der Puls-wellen mm	Bemerkungen
11 h 10 m	—	—	—	2 ccm 2 proc. Curare in die Vene.
11 h 25 m	—	—	—	desgl., künstl Respiration.
11 h 35 m	146	40	10	
11 h 40 m	148	42	6	
	150	44	6	

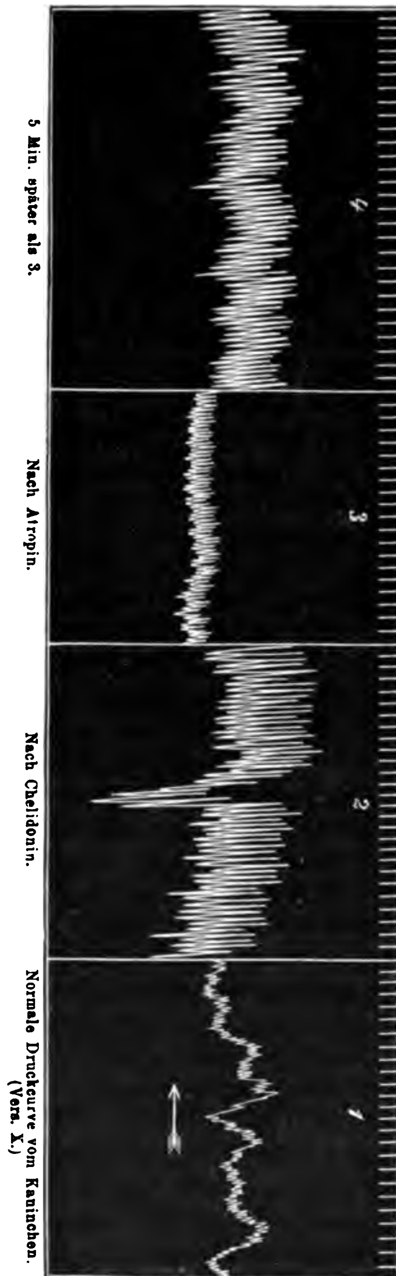
Zeit h m	Mittlerer Druck in mm	Pulse in 20 Sec	Höhe der Puls-wellen mm	Bemerkungen
11 41	147	41	6	0,01 Chelidon. sulf. (5 Proc.) in die Vene. Druck steigt auf
42	164	35	8	Pulswellen werden höher.
43	171	—	15	
45	172	35	15	
48	150	37	9—10	
50	132	42	6	
51	—	—	—	0,1 Chelidon. sulf. w. o. Druck fällt allmählich.
52				
	58	40	3	
56	100	40	3,5	Kurze, schwache Erholung.
58—60	—	—	—	Allmählicher Abfall zur Abscisse; Pulse werden immer kleiner: Herzlähmung.

Unter dem Einfluss von Chelidonin wird also die kymographische Curve in dreifacher Richtung verändert: die Pulsfrequenz nimmt ab — gelegentlich um mehr als die Hälfte —; die einzelnen Pulsschwankungen werden sehr viel grösser; der mittlere Blutdruck fällt nach jedesmaliger Injection, steigt nach einigen Secunden wieder zur Norm, kann dieselbe sogar überschreiten und bleibt nun längere Zeit unverändert; erst nach grösseren Giftdosen, bei beginnender Herzlähmung, sinkt der Druck stetig bis zur Abscisse.

Der Eintritt und Ablauf dieser Erscheinungen wird durch vorangehende oder gleichzeitige Application von Atropin nur theilweise gehindert. Zwar stieg bei dem Kaninchen in Versuch X jedesmal nach der Atropininjection vorübergehend die Pulsfrequenz, während gleichzeitig die abnorme Grösse der Pulswelle sich beinahe auf das gewöhnliche Maass verringerte; indess wurde dabei doch nie die ursprüngliche Pulszahl erreicht (vergl. die Curvenabbildung auf folgender Seite). Auch in Versuch XII hob das Atropin bei einer Katze die beginnende charakteristische Chelidoninwirkung in Bezug auf Pulsfrequenz und Höhe auf. Dagegen zeigte sich bei einer stark curarisirten Katze, Versuch XIII, ein etwas anderer Verlauf: hier bewirkte das Chelidonin zwar Abnahme der Pulsfrequenz (um ca. 30 Proc.), zunächst aber ohne Aenderung der Pulshöhe; erst später, etwa gleichzeitig mit dem Aufhören der Curarenarkose, wurden die Pulse gross. Atropin hatte hier gar keinen merklichen Einfluss.

Man darf hieraus schliessen, dass das Chelidonin beim Warmblüter auf zweifache Art die Herzthätigkeit beeinflusst: durch Narkose der motorischen Ganglien, und durch Erregung de Vagusendigungen im Herzen.

In letzterem Umstand erkennt man wieder eine Aehnlichkeit mit



Normale Druckcurve vom Kaninchen. (Vers. X.) — Nach Chelidonin. — Nach Atropin. — 5 Min. später als 3.

der Morphiumwirkung, welche beim Warmblüter ebenfalls eine durch Atropin (durch Curare?) aufhebbare Herzhemmung verursacht.

Auf die Gefässe scheint das Chelidonin einen erheblichen Einfluss nicht auszuüben; jene abnorm hohen Pulswellen, i. e. tiefen Drucksenkungen bei jeder Diastole — sind Folge der Verlangsamung der Herzaction und zwar insbesondere der relativen diastolischen Verlängerung.

3. *Die Wirkung auf die quergestreiften Muskeln.*

Wenn man bei einem Frosche eine 1 proc. Lösung von Chelidon. sulf. unter die Haut spritzt, so verlieren die direct betroffenen Muskeln sehr rasch, bei Injection in die Muskelmasse selbst sogar momentan die Contractilität, um dann — namentlich bei starker Einwirkung des Giftes — alsbald hart und steif zu werden. Auch bei Meerschweinchen und Kaninchen wurde 5 Minuten nach Injection eines Cubikcentimeters 1 proc. Lösung in die Musculatur das betroffene Bein steif; nach einigen Tagen bildete sich an der Injectionsstelle ein Abscess.

Mikroskopisch zeigten frische Präparate der so veränderten Muskeln von Fröschen und Kaninchen Trübung und fettigen Zerfall der Fibrillen.

An den von der Chelidoninlösung nicht direct bespülten Muskeln des Frosches bemerkt man in den ersten Stadien der Vergiftung keine Abweichung vom normalen Ver-

alten; nach einiger Zeit aber beginnen die Muskeln mehr und mehr ren Dienst zu versagen.

Ein Beispiel wird dies ersichtlich machen:

Versuch XV.

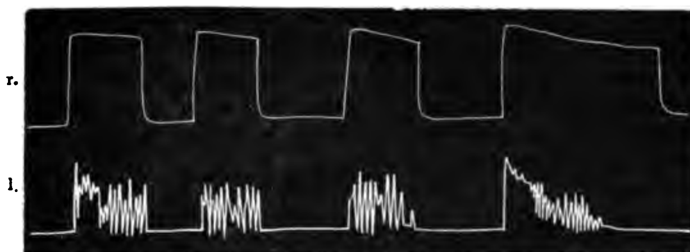
Mittelgrosse männl. Rana esculenta. Rechte Iliaca unterbunden.

12 h. 10 m. 0,5 ccm einer 4 proc. Lösung von Chelidonin sulf. in en Magen injicirt. (= 0,02 Chelidonin).

12 h. 50 m. Reflexe rasch und kräftig, vielleicht sogar etwas er-öht. Der Frosch erträgt die Rückenlage. 30 Pulse. Respiration nur uf Reizung des Thieres. Die Bewegungen ungeschickt, schlaff. Gal-anische Reizung des Rückenmarks ruft Tetanus beider Hinterbeine ervor. Periphere Sensibilität bereits etwas abgeschwächt: aus ver-ünnter Schwefelsäure wird das rechte (unterbundene) Bein nach 8 Se-unden, das linke nach 17 Secunden herausgezogen.

4 h. — m. Bei starker Reizung des Rückenmarks mit dem indu-rten Strom treten im rechten Hinterbein normaler Tetanus, im linken agegen nur kurze, stossende und schleudernde Zuckungen ein. Bei eizung des linken N. ischiadicus mit starkem Strom ein- bis zweimaliges ucken des Beines, dann völlige Erschlaffung; nach längerer Pause das-elbe Spiel. Auch bei directer Reizung mit stärksten Strömen lässt ch kein Tetanus der Muskeln des linken Beines erzielen, sondern nur ogende und fibrilläre Zuckungen. Reflexe völlig erloschen, auch vom nterbundenen Bein aus.

Das Herz macht 18 mässig kräftige Schläge in der Minute.



Reizung der Plex. ischiadici mit inducirtem Strom 50 R.-A.
r. unvergifteter; l. vergifteter Muskel.

Die obige Abbildung giebt die Tetanuscurven der beiden gleich-eitig mit demselben Strom gereizten MM. gastrocnemii eines 5 Stunden orher mit 0,04 Chelidonin in den Magen vergifteten Wasserfrosches. efässe des rechten Schenkels vorher unterbunden.

Der unvergiftete Muskel gab Tetanus bei indirecter Reizung mit 30 mm R.-A., die vergiftete Muskel erst mit 55 mm R.-A.

II. α-Homochelidonin.

Das α-Homochelidonin $C_{21}H_{21}NO_5$ ist ein gut crystallisirendes, Chloroform reichlich, weniger in Alkohol, kaum in Aether lös-

liches Alkaloid, welches mit Salzsäure und mit Schwefelsäure neutral reagirende, farblose, leicht lösliche Salze bildet.

Von den mit dieser leider nur in sehr geringer Menge verfügbaren Substanz angestellten Versuchen wird es genügen, die folgenden wiederzugeben:

Versuch XVI.

Rana esculenta, mittelgross.

9 h. 55 m. Unter die Haut des rechten Unterschenkels 0,01 α-Homochelidonin in 5 proc., schwefelsaurer Lösung injicirt. Das rechte Bein erscheint sofort steif, Wadenmuskel krampfhaft contrahirt, starr.

10 h. 02 m. Der Frosch liegt regungslos da; Respiration normal. Rechtes (injicirtes) Bein insensibel; vom linken Bein aus durch Betupfen mit Essigsäure schwacher, durch Kneifen der Pfoten stärkerer Reflex auszulösen.

10 h. 20 m. Reflexe erloschen. Das Thier complet gelähmt. Rückenmark mit inducirtem Strom nicht mehr erregbar, vom Plexus ischiadicus aus lassen sich kräftige, aber rasch abnehmende, schwächer werdende Zuckungen erzielen, kein anhaltender Tetanus. Ebenso zucken die Muskeln, direct gereizt, nicht tetanisch, sondern klonisch und fibrillär (ganz ähnlich wie bei der Protopinvergiftung), unter schneller Erschöpfung.

Versuch XVII.

Ein Meerschweinchen erhält 12 h. 05 m. 0,025 α-Homochelidonin in 5 proc. Lösung subcutan.

12 h. 45 m. Das Thier zeigt äusserlich keine Veränderung. Es ist aber gegen alle schmerzhaften Eingriffe in hohem Grade unempfindlich, lässt sich ohne Widerstreben in jede Lage bringen, bleibt auf dem Rücken 15—20 Minuten liegen. Reflexe erhalten: beim Knallen oder Erschüttern fährt das Thier zusammen.

4 h. — m. Narkose noch schwach vorhanden.

Versuch XVIII.

Rana esculenta. Herz blossgelegt.

10 h. 15 m. 50 Pulse in 1 Minute. 5 mg α-Homochelidonin in 5 proc. Lösung unter die Schenkelhaut gespritzt.

10 h. 30 m. 36—40 Pulse. Ein Tropfen der Lösung in die Brusthöhle gebracht.

10 h. 32 m. 22—23 Pulse.

10 h. 33 m. 16. Diastolen lang. Systole kräftig.

10 h. 40 m. 12.

10 h. 42 m. 9. Diastole sehr lang, Systole kurz, kräftig.

11 h. 15 m. 0. Stillstand in halber Diastole. Auf starken mechanischen Reiz noch eine schwache Contraction. Physostigmin ohne Wirkung: Herz gelähmt.

Versuch XIX.

Kaninchen von 1,665 Kilo. Trachea uneröffnet, keine Narkose. Injection von 5 proc. α-Homochelidoninlösung in die Vena jug. ext.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Pulse in 20 Sec.	Bemerkungen
11 h 35 m	114	67	Normal.
11 h 40 m	113	67	Injection von 0,025 g. Abfall des Druckes auf
	48	79	nach 1 Minute wieder angestiegen auf
	108		
11 h 45 m	102	57	Injection 0,025 g. Abfall auf
	36	76	Pulse unregelmässig. Im Laufe v. 2 Min. Steigen auf
	100		
11 h 55 m	102	56	Pulse regelmässig, etwas grösser als normal.
12 h — m	108	60	einzelne leichte Zuckungen in den Beinen. Reflexe scheinbar etwas gesteigert: Das Thier fährt bei lautem Geräusch heftig zusammen.
12 h 02 m	110	67	Leise Berührung löst heftiges Zusammenfahren aus.
12 h 05 m	—	—	Inject. 0,025 g. Druckabfall n. Erhebung wie oben.
	46	73	
12 h 10 m	110	65	
12 h 15 m	112	57	Pulshöhe etwas grösser geworden.
12 h 20 m	110	60	
12 h 25 m	—	—	Injection 0,025 g. Erfolg wie oben:
	32	63	
12 h 30 m	86	61	Pulse wieder kleiner.
12 h 35 m	88	58	häufige Zuckungen des Thieres.
12 h 45 m	94	60	Versuch abgebrochen.

Das befreite Thier sitzt etwas zitternd, apathisch. Vollkommene Analgesie; schwache Narkose.

Versuch XX.

Grosses Kaninchen 2,250 Kilo. Injection von 5 proc. α-Homochelidonin-Lösung in die Vena jug. ext.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 20 Sec.	Respir. in 20 Sec.	Bemerkungen
11 h 20 m	120—124	92	38	Injection von 0,03 g in die Vene. Druck sinkt
	60	66	39	auf 60 mm, Pulse sehr unregelmässig, tiefe diastolische Senkungen. Krampfhafte Respirationen.
11 h 21 m	140	94	30	Pulse und Athmung wieder regelmässig. Druck gestiegen.
11 h 25 m	—	—	—	Injection 0,04 g Druck fällt auf 36 mm; Pulse
	36	51	26	unregelmässig, aussetzend; Respiration erfolgt stossweise; dann plötzlich sehr schnelle Athmung
11 h 27 m	110	60	64	unter Ansteigen des Blutdrucks; jeder zweite Puls zeigt nur rudimentäre Erhebung, dann tiefe diastolische Drucksenkung.
11 h 30 m	135	97	30	Pulse jetzt sehr gleichmässig, Athmung ruhig.
11 h 36 m	—	—	—	Injection 0,03 g: sofort Abfall auf 8 mm.
	8	8	10	Pulse u. Respiration setzen aus: Tod.

Die Einwirkung des α-Homochelidonins auf die Sensibilität der Cornea und Conjunctiva nach Einträufeln der neutralen 5 proc. Lösung in den Bindehautsack wurde an mehreren Thieren untersucht: Herabsetzung der Empfindlichkeit bis zur Analgesie trat ein beim Frosch, bei der Schildkröte, Emys. europ., die normaler Weise äusserst empfindlich ist; ferner beim Kaninchen und bei der Taube; sehr unvollkommen beim Huhn.

Aus all diesen Versuchen erkennt man eine fast vollkommene Uebereinstimmung in den Wirkungen des α-Homochelidonins und des Chelidonins: morphiumartige Narkose und Analgesie, absteigende Paralyse, Lähmung der sensibeln Nervenendigungen, Lähmung der motorischen Herzganglien, Lähmung und Steifwerden der direct von dem Gift betroffenen Muskeln. Nur in Bezug auf die Beeinflussung der Blutdruckcurve macht sich ein, in den mitgetheilten Zahlen allerdings nur theilweise zum Ausdruck kommender, Unterschied insofern bemerkbar, als die Frequenz der Pulse weniger ab-, die Höhe der Pulselevationen viel weniger zunimmt, wie bei der Chelidoninvergiftung. Auch scheint eine Erregung der Herzvagusendigungen zu fehlen. Die jedesmal rasch auftretenden und ebenso rasch vorübergehenden Störungen der Respiration nach den Injectionen sind nur als Folgen der plötzlichen Aenderungen der Herzaction zu betrachten.

III. β-Homochelidonin.

Das β-Homochelidonin, $C_{21}H_{21}NO_5$ bildet farblose, tafelförmige Krystalle, welche sich in Säuren erheblich leichter als die beiden anderen Chelidonine lösen. Die Salze, von denen wiederum das schwefelsaure und das phosphorsaure in Wasser am reichlichsten löslich sind, zeigen neutrale Reaction und können auch, ohne dass die Base ausfällt, mit Soda schwach alkalisch gemacht werden; Ammoniak bringt auch im Ueberschuss zugesetzt die Base nicht zur Abscheidung.

1. *Vergiftungsbild im Allgemeinen.*

a. Versuche an Fröschen.

Versuch XXI.

Mittelgrosse männl. Rana temporaria erhält um

10 h. 35 m. $^1/_2$ ccm 4 proc. β-Homochelidonin, schwefelsaure, schwach alkalische Lösung, in den Magen.

10 h. 42 m. Haltung, Athmung, Sensibilität normal, Bewegungen matter, ungeschickter: Hinterbeine werden etwas mühsam angezogen.

10 h. 45 m. Frosch kann nicht mehr springen; kriecht; Hinterbeine werden aber langsam und schleppend nachgezogen.

10 h. 50 m. Respiration aussetzend. — 15—16 Pulse in 1 Minute. b und zu spontane Kriechbewegungen, dann schlaffes Zusammensinken. us der Rückenlage kehrt sich das Thier mühsam um, bleibt dann platt if dem Bauch liegen.

11 h. — m. Respiration sehr schwach. 13 Herzschläge. Der rosch lässt sich am Kopf aufheben, hängt schlaff herunter; bleibt jetzt Rückenlage mit abgestreckten Hinterbeinen. Auf Kneifen der Zehen bhafte Reaction: kurzer vergeblicher Versuch, sich aus der Rückenlage nzukehren.

11 h. 05 m. Nach mechanischer Reizung kehrt sich das Thier müh- m um: platte Bauchlage. Alle 40—60 Secunden eine schnappende espirationsbewegung. 12 Herzschläge in 1 Minute.

11 h. 12 m. Respiration 0; 11 Pulse. Fast vollständige motorische ähmung.

11 h. 17 m. Reaction auf Essigsäure und tactile Reize lebhaft.

11 h. 25 m. 11 Pulse. Auf Essigsäurebetupfen sofortiger, aber atter Reflex. Bei elektrischer Reizung des Rückenmarks rasch ver- hwindender Tetanus der Hinterbeine, zappelnde, stossende Bewegungen: norme Ermüdung. Am nächsten Tage: 11 Pulse. Athmung, Reflexe = 0. ollständige Lähmung.

Versuch XXII.

Mittelgrosse männl. Rana esculenta erhält in den Magen

10 h. 36 m. 0,5 ccm 4 proc. β-Homochelidoninlösung (schwefel- uer, schwachalkalisch).

10 h. 51 m. Thier sitzt sehr ruhig, Kopf gesenkt. Sensibilität, eflexe normal.

10 h. 55 m. Auf Reizung eilige Fluchtversuche, normale, jedoch cht sehr kräftige Sprünge; darauf bleibt das Thier wieder unbeweglich.

11 h. — m. Kehrt sich aus der Rückenlage sofort um, bleibt dann ibeweglich sitzen.

11 h. 10 m. Mässiges Kneifen der Zehen wird nicht beantwortet; eftiger Druck ruft plötzliches Erwachen und lebhafte Abwehrbewegungen ervor, aber keinen Fluchtversuch. Hinterbeine, vorsichtig abgezogen, eiben liegen.

11 h. 15 m. Frosch erträgt die Rückenlage, erst auf starken Reiz ehrt er sich langsam um. Auf Essigsäurebetupfen kein Reflex. Re- iration aussetzend. Pulse 19 in 1 Minute.

11 h. 21 m. Auf Betropfen mit starker Essigsäure erfolgt nach 0 Secunden eine matte Reflexbewegung. Vom Rückenmark aus werden urch den inducirten Strom unvollkommener Tetanus, zappelnde Bewe- ungen der Hinterbeine ausgelöst.

Am folgenden Tage Vormittags 11 h. Das Thier liegt schlaff auf em Rücken. Reflexe lebhaft, aber schwach. Ab und zu auch spontane, ossende Bewegungen. Die Respiration tritt nach Reizung des Thieres uf, hört dann nach ca. 10 Secunden wieder auf. Durch Reizung des ückenmarks oder des N. ischiadicus wird kurzer, rasch erschlaffender etanus erhalten: abnorme Erschöpfbarkeit. Bei directer Muskelreizung erselbe Erfolg, keine anhaltende Contraction. Herzschläge 15 in 1 Minute.

Am 3. Tage Pulse 22—24 in 1 Minute. Lähmungszustand etwa so wie vorher, aber mehrfache spontane Bewegungen; Respiration, Reflexe normal.

In den folgenden Tagen schwand auch die Lähmung, das Thier erholte sich.

Versuch XXIII.

Kleine Rana temporaria ♂. Gefässe des rechten Hinterbeines unterbunden.

12 h. 26 m. 0,5 ccm 4 proc. Lösung in den Magen. Respiration 40, Pulse 38—40 in 1 Minute.

12 h. 35 m. Das Thier erträgt bereits die Rückenlage. Auf Reizung lebhafter Reflex, doch bleibt der Frosch in der Rückenlage.

1 h. — m. Respiration sistirt. Pulse 27. Reflexe lebhaft. Muskeln des linken Hinterbeines schwächer als normal reizbar, gerathen nicht mehr in anhaltenden Tetanus. Rechts Muskeln normal.

4 h. 15 m. rechts: Durch Galvanisiren des Rückenmarks normaler Tetanus, links: Vom Rückenmark und auch vom N. ischiadicus auch mit starken Strömen kein Erfolg, direct sind die Muskeln aber noch erregbar, wenn auch schwächer als normal (Zucken erst bei 15 cm R.-A. während rechts schon bei 30 cm R.-A. kräftige Zuckung erfolgt). Herzschläge 8—10 in 1 Minute. Atropin ohne Einfluss.

Am Tage darauf: Thier todt, starr; nur die Muskeln des unterbundenen Unterschenkels noch schwach erregbar.

b. Versuche an Warmblütern.

Versuch XXIV.

Ein Meerschweinchen erhält um 4 h. 25 m. subcutan 0,05 salzsaures β-Homochelidonin in 5 proc. Lösung.

4 h. 35 m. Unruhe des Thieres; fortwährend Kaubewegungen.

4 h. 50 m. Heftiger Krampfanfall, wobei das Thier sich rückwärts überwirft (ganz wie bei Kamphervergiftung).

4 h. 55 m. Das Kauen hat aufgehört. Thier noch etwas schreckhaft; keine weiteren Erscheinungen. Erholung.

Versuch XXV.

Brauner Teckelhund erhält subcutan

12 h. 45 m. 0,05 β-Homochelidonin hydrochloric. (in 5 proc. Lösung).

12 h. 55 m. Etwas Zittern, ängstliche Bewegungen, Rückwärtsgehen. Das Thier tritt sehr scheu, vorsichtig, langsam, mit zitternden Beinen auf; es hört nicht auf den Zuruf des Wärters. Die Reflexe eher abgeschwächt, als gesteigert.

1 h. 05 m. 0,025 injicirt.

1 h. 15 m. Grosse Aengstlichkeit; das Thier steht auf einer Stelle, den Kopf unablässig wie spähend herumbewegend; angestossen geht es einige Schritte vorsichtig tastend und wieder zurückweichend. — Erholt sich später vollkommen.

Versuch XXVI.

10 h. 50 m. Eine grosse Katze erhält 0,025 der salzsauren Base subcutan: Ab und zu einzelne Zuckungen am Rumpf und in den Gliedern. Sonst tritt nichts Abnormes auf.

Versuch XXVII.

Eine Taube erhält 11 h. 28 m. 0,02 β-Homochelidonin in 5 proc. schwefelsaurer Lösung subcutan.

11 h. 30 m. Erbrechen des Kropfinhaltes.

11 h. 34 m. nochmaliges Erbrechen von Körnern aus dem Kropf.

11 h. 37 m. desgleichen. Sonst gar keine abnormen Erscheinungen, keine Unruhe etc. Sensibilität, Bewegungen, Reflexe normal.

11 h. 40 m. Nochmals Brechbewegung mit starkem Schütteln des Kopfes; es wird aber nichts mehr erbrochen.

Ein Vergleich dieser mit den entsprechenden Chelidoninversuchen zeigt im Ganzen eine annähernde, ja in der Wirkung auf Frösche anscheinend bis auf geringe quantitative Differenzen vollständige Uebereinstimmung, während beim Warmblüter die narkotische Wirkung des β-Homochelidonins schwächer, die krampferregende erheblich stärker hervortritt. Es erinnert dieses Verhalten sehr an die von Dr. v. Engel beschriebene Wirkung des Protopins; welch' letzteres Gift hinwiederum noch viel heftiger, d. h. in kleineren Mengen, rascher und anhaltender, die epileptiformen, campherartigen Krämpfe an Säugethieren hervorruft, auf Frösche aber narkotisch nach Art des Morphiums und in stärkeren Gaben muskellähmend wirkt.

2. *Wirkung auf die Kreislaufsorgane.*

Versuch XXVIII.

11 h. 20 m. Kleine männliche Rana temporaria aufgespannt, Herz blossgelegt: 43 Pulse in 1 Minute.

11 h. 22 m. 0,025 β-Homochelidonin. muriat. subcutan (5 Proc.).

11 h. 28 m. 33 Pulse, starke Bewegungen.

11 h. 35 m. 18 Pulse: systolische Phase verlängert, Diastole voll.

11 h. 55 m. 13 Pulse: Dauer der systolischen Phase 2—2$^1/_2$ Secunden. 1 Tropfen $^1/_2$ pro Mille Atrop. sulf. auf das Herz.

12 h. 20 m. 10 Pulse.

4 h. 30 m. Thier todt. Das Herz steht, contrahirt sich noch auf mechanischen Reiz. Physostigminlösung ruft noch schwache, regelmässige Pulse, 14 in 1 Minute, hervor.

Versuch XXIX.

Grosse graue Katze. Linke Arter. carotis mit dem Hg-Manometer, rechte Ven. jug. ext. mit der Spritzencanüle verbunden. Kein Curare, keine Narkose, keine Tracheotomie. β-Homochelidonin. sulfur. in 5 proc. neutraler Lösung.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Pulse in 20 Sec.	Bemerkungen
11 h 25 m	162	80	
30	150	78—79	Injection von 0,05: sofort heftige Respiration, Druck steigt mit grossen Schwankungen auf
	172—180	—	

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Pulse in 20 Sec.	Bemerkungen
11 h 35 m	189	74	
37	184	70	Athmung dyspnoisch.
40	174	66	Inject. von 0,025, während derselben sinkt der Druck auf
	140	56	steigt dann wieder rasch auf
	170	60	
43	100	59	heftiger, kurzer Tetanus, während dessen der Druck rapid fällt, um gleich wieder zu steigen auf
	170	67	
44	120	70	kurzer Tetanus.
45	165	—	Injection von 0,025: Tetanus, Abfall auf
	85	—	
48	178	—	
	97	—	Tetanus-Anfall.
	180	67—68	
	126	--	Tetanus.
50	183	—	Injection 0,025: Abfall des Druckes auf
	135—129	61—62	
53	140	61—62	Druck steigt wieder stetig.
55	180	—	Injection 0,025: Abfall auf
	65	—	darauf rasches Absinken zur Abscisse: Herzstillstand.

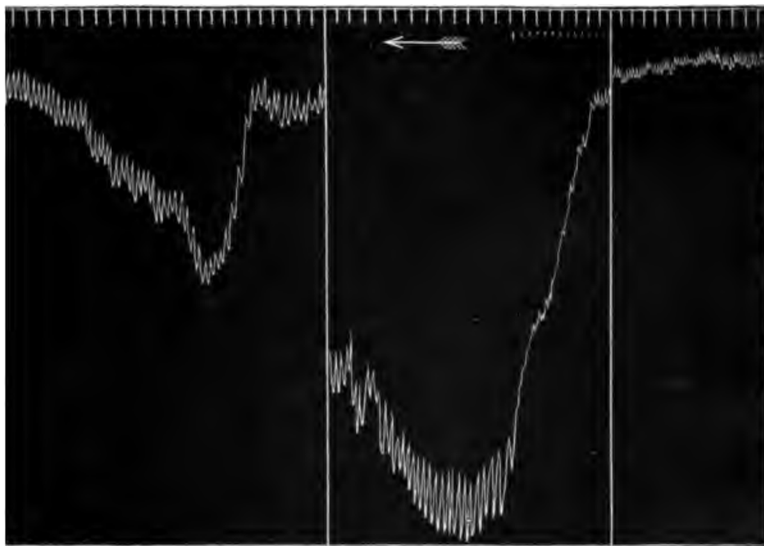
Versuch XXX.

Kaninchen von 2100 g. Rechte Arter. carotis mit dem Manometer verbunden. β-Homochelidonin in 5 proc. schwefelsaurer Lösung.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 20 Sec.	Bemerkungen
12 h 20 m	107	78	
25	98—100	80—82	
26	—	—	Inj. von 0,025 β-Homochelidonin in die Vena jug. ext. sin.; heftige Bewegungen.
27	110	—	
30	96	—	
35	109	80—82	Inj. von 0,025. Druck sinkt in 10 Sec. auf
	47	41	Pulse langsam, Pulswellen sehr gross, 8—9 mm hoch, der Druck steigt in der folgenden Minute wieder auf
37	85	47	Pulswellen 5 mm hoch.
39	103	51	desgl.; $2\frac{1}{2}$ mg Atropin injicirt: Druck fällt auf
	90	52	
41	104	61	Zuckungen, theils fibrillär, theils tetanisch.
50	107	59	Inj. von 0,025. Druck fällt:
	65	45	Pulswellen 6—7 mm hoch.
51	85	45	Zuckungen. Trismus.
53	102	52	
	78	56	Kurzer Tetanusanfall; darauf wieder Ansteigen des Druckes.
	102	53	
	86	55	Kurzer Tetanus.
58	103	54	Der Druck bleibt so annähernd constant bis auf mehrfache kurzdauernde Senkungen auf 86—88 mm während der Tetani.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 20 Sec.	Bemerkungen
h — m	—	—	Versuch abgebrochen, Thier losgebunden. Das Thier liegt opisthotonisch gestreckt unter fortwährenden Zuckungen; Athmung sehr schnell, dyspnoisch. Aufgesetzt, sitzt das Thier unsicher, die Vorderbeine nach hinten zurückgestreckt.
h 30 m	—	—	Thier kann normal sitzen; heftige Respiration, Zucken, Zusammenfahren.
h 30 m	—	—	Krampfanfall. Schnappender Athem. Sensibilität fast ganz erloschen, Kneifen, Stechen etc. wird nicht beantwortet. — Später völlige Erholung.

Auch auf die Organe des Kreislaufs wirkt das β-Homochelidonn
hr ähnlich, jedoch schwächer als das Chelidonin: Verlangsamung
ıd Volumzunahme der Pulse sind weniger stark ausgeprägt, wie ein
ick auf die hier beigefügte Curvenabbildung lehrt.



Druckabfall während des Tetanus. ....: Injection von β-Homochelidonin in die Vene. Normaler Blutdruck. (Vers. XXX). Ordinate um 40 mm verkürzt.

Bemerkenswerth ist es, dass während der zahlreichen Tetanusfälle der Blutdruck nicht, wie man etwa erwarten mochte, aneg, sondern jedesmal abfiel und zwar ohne deutlich erkennbare ɜrzverlangsamung. Ob es sich dabei nur um unvollkommene Sy›le, oder auch um plötzliche Gefässerschlaffung — Beides eventuell ›lgen centraler Erregung — handelt, habe ich nicht festzustellen rsucht.

3. *Wirkung auf die quergestreifte Musculatur.*

Wie durch Chelidonin, werden auch durch β-Homochelidonin die Froschmuskeln starr und unerregbar. Werden die Muskeln nicht von der Giftlösung unmittelbar betroffen, sondern durch Resorption derselben von einer anderen Körperstelle aus vergiftet, so nimmt mit der Zeit ihre Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit erheblich ab: die rasche Erschöpfung lässt es zu keinem Tetanus kommen, und selbst auf sehr starke elektrische Reizung erfolgen nur zuckende, zappelnde Bewegungen der Glieder. (Vergl. die gleichen Erscheinungen auch bei der Protopinvergiftung.)

4. *Wirkung auf die sensibeln Nervenendigungen.*

Versuch XXXI.

Reflexfrosch. Beide Hinterbeine werden aus einer sehr verdünnten Essigsäure nach 2—3 Secunden herausgezogen. Das rechte Bein ca. 2 Minuten lang in 5 proc. neutrale Lösung von β-Homochelidonin getaucht; es reagirt nun auf die verdünnte Essigsäure überhaupt nicht mehr: Aus stärkerer Säurelösung wird das linke Bein in 1 Secunde herausgezogen, das rechte gar nicht.

Versuch XXXII.

Rana temporaria in Strychnintetanus versetzt, linkes Hinterbein $1\frac{1}{2}$ Minuten lang in 5 proc. Lösung von β-Homochelidonin getaucht: Vom linken Bein ruft Berührung ohne Druck keinen Krampf hervor, vom rechten Bein sofort.

Versuch XXXIII.

Einer grossen Rana temporaria wird in das rechte Auge

4 h. 20 m. ein Tropfen 5 proc. Lösung der Base eingebracht.

4 h. 35 m. Rechte Cornea insensibel. Auf starkes Pressen, Kratzen kein Reflex. Cornea wird mit Messer und Scheere zerschnitten ohne Nickhautreaction, welch' letztere sofort bei Berührung des rechten Nasenloches eintritt.

Versuch XXXIV.

Einem Meerschweinchen wird unter die Bauchhaut $\frac{1}{2}$ ccm der 5 proc. Lösung injicirt (Vorm. $12\frac{1}{2}$). Nach ca. 5—10 Minuten ist die Umgebung der Injectionsstelle für Kneifen, Stechen etc. unempfindlich, Kneifen jeder anderen Stelle ruft Zucken und Quieken hervor.

Demselben Thier in das rechte Auge 2 Tropfen Homochelidoninlösung eingebracht. Nach 2 Minuten Cornea unempfindlich.

Noch Nachm. 5 h. ist die Cornea fast ganz unempfindlich, ebenso die Stelle am Bauch. Linke Cornea äusserst empfindlich.

Versuch XXXV.

Einem Kaninchen werden in der Zeit von 10 h. 25 m. — 10 h. 35 m. dreimal je 2 Tropfen 5 proc. Lösung β-Homochelidonin in das rechte Auge gebracht.

10 h. 40 m. Cornea und Sclera vollkommen unempfindlich gegen Stechen und Schneiden mit Nadel oder Messer. Die Bindehaut an der unteren Uebergangsfalte wird mit der Pincette gefasst, mit der Scheere ein Stück excidirt; die Nickhaut hervorgezogen und gespalten; die Conjunctiva bulbi mit der Hakenpincette gefasst, mit der Scheere eine Strecke vom Bulbus abpräparirt — Alles ohne jede Reaction des freisitzenden, sonst normal empfindlichen Thieres.

11 h. 02 m. Cornea und Conjunctiva noch ganz insensibel.

Versuch XXXVI.

Einer grossen Katze werden ein paar Tropfen der Lösung in das rechte Auge gebracht; nach 5—10 Minuten ist die rechte Cornea fast unempfindlich, nur auf starken Druck erfolgt Lidreflex; links erfolgt derselbe bei der geringsten Berührung.

Versuch XXXVII.

In mein linkes Auge brachte ich einen Tropfen der Lösung: zunächst keine Empfindung, nach einigen Secunden ein leichtes Gefühl von Hitze, Brennen im Auge, so dass es reflectorisch geschlossen wird. Nach ein paar weiteren Secunden hört der Reiz auf. Die Sclera ist nun besonders im inneren Augenwinkel, ebenso die Cornea gegen Reiben mit einem Glasstabe unempfindlich; nur Druck wird verspürt und mit Lidreflex beantwortet. Nach ca. 8 Minuten kehrt die Empfindlichkeit zurück, ist aber noch viel schwächer als auf dem rechten Auge; im inneren Winkeltheil ist die Sclera noch fast ganz unempfindlich.

Ich habe hier eine grössere Reihe von Versuchsbeispielen ausführlich mitgetheilt, um die örtlich stark anästhesirende Wirkung des β-Homochelidonins deutlich erkennen zu lassen. Die neutrale oder schwach alkalische Lösung der Base bewirkt im menschlichen Auge ein nur sehr schwaches, rasch vorübergehendes Brennen, — nicht eben viel stärker als eine gleich concentrirte Cocainlösung; auch beobachtet man keine Hyperämie und entzündliche Reizung der Conjunctiva. Bei Thieren ist auch von sensibler Reizung nichts zu bemerken. Das β-Homochelidonin und ebenso die beiden anderen vorher untersuchten Chelidonine dürften daher nicht zu der grossen Reihe von Körpern gezählt werden, welche Liebreich als Anaesthetica dolorosa[1]) bezeichnet, scheinen vielmehr in der anästhesirenden Wirkung dem Cocain nahe zu stehen. Trotzdem glaube ich kaum, dass sie dasselbe gelegentlich zu ersetzen im Stande seien, weil ihre Wirkung überhaupt schwächer ist, vor Allem aber, weil die Gefässcontraction, die Ischämie, fehlt, welche bei der Cocainanästhesie wesentlich mitwirkt. Immerhin käme es auf praktische Versuche an.

1) Vgl. Bussenius, Locale Anästhesie bei Thieren. Dissert. Berlin 1888, und Müllerheim, Wirkung der Anaesthetica dolorosa. Diss. Berl. 1888.

Ob das **Protopin** eine ähnliche, anästhesirende Kraft besitzt, hat v. **Engel** nicht untersucht. Ich habe mich nachträglich überzeugt, dass es in der That der Fall ist; Belegversuche hier anzuführen, erscheint überflüssig.

IV. Sanguinarin.

Das Sanguinarin $C_{20}H_{15}NO_4$ bildet weisse Krystallwarzen oder Nadeln, welche sich in Säuren mit tief orangerother Farbe lösen; es bewirkt die rothe Färbung der Sanguinariawurzel, in der es sich zu etwa 0,5 Proc.[1]) neben dem etwa doppelt so reichlich enthaltenen Chelerythrin und sehr geringen Mengen von Homochelidonin und Protopin findet. Die folgenden Versuche sind mit dem leicht löslichen salzsauren Salz angestellt worden.

1. Allgemeine Vergiftungserscheinungen.

Aus den an Fröschen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden gemachten Versuchen ergaben sich im Ganzen übereinstimmende Resultate. Sie lassen Sanguinarin als heftiges Gift erscheinen, dessen hauptsächlicher Angriffspunkt im nervösen Centralorgan liegt.

Das auffälligste Vergiftungssymptom ist die vermehrte Reflexerregbarkeit, die bei stärkerer Vergiftung sich nach einiger Zeit bis zu klonischen und tetanischen Krämpfen steigert. Die Krämpfe glichen durchaus den durch Strychnin erzeugten. Kleinere Dosen liessen bei Meerschweinchen, Katze und Hund eine deutliche Beeinflussung des Sensorium erkennen, die in angsterregenden Zwangsvorstellungen zu bestehen schien. Auch bei Fröschen liess die zunehmende Trägheit, Unfähigkeit zu spontanen coordinirten Bewegungen, Ertragen der Rückenlage auf Narkose des Gehirns schliessen. Ausserdem wirkte das Gift beim Meerschweinchen und der Katze auf bestimmte Gebiete der motorischen Zone und bewirkte Zwangsbewegungen, besonders des Kopfes und der vorderen Extremität. Ferner wurde beim Warmblüter regelmässig Speichelfluss, meist auch Koth- und Urinentleerung, dagegen nicht Erbrechen beobachtet. Die Athemfrequenz war stets anfangs erhöht und sistirte beim letalen Ausgang plötzlich.

Um beim Frosch beginnende Vergiftungssymptome hervorzurufen, genügte eine Dosis von 0,0005 g; Reflexkrämpfe bewirkten 0,002 g.

Bei der Auslösung der Reflexkrämpfe zeigten sich bei diesen Versuchen am Frosch eigenthümliche Verhältnisse. Bei Erschütterung

1) **König** (l. c.) konnte aus 10 Kilo Sanguinariawurzel ca. 28,0 g reiner Base gewinnen.

des ganzen Körpers erfolgte jedesmal ein Streckkrampf, ebenso bei der Reizung gewisser Gebiete, so der Planta pedis und des Ansatzes der oberen Extremität am Rumpf, also nervenreicher Gegenden, während man z. B. Haut und Muskeln der unteren Extremitäten zerstechen konnte, ohne dass eine Reflexzuckung aufgetreten wäre. Ferner konnte man nach öfterer, Reflexkrämpfe auslösender Reizung einzelner Körperregionen eine Ermüdung derselben beobachten; die betreffenden Stellen lösten dann keine Krämpfe auf Reiz mehr aus, doch kehrte nach Schonung die Erregbarkeit wieder. Die Athmung, die anfangs krampfhaft, stossweise und schnell erfolgt, findet später nur auf Reiz statt. — Beim Meerschweinchen waren 2—3 cg, auf einmal injicirt, zur Vergiftung nöthig; doch konnten in Zwischenräumen grössere Dosen dem Thier beigebracht werden, ehe die Wirkung eintrat. Auch bei grossen Gaben vergingen bis zum Eintritt stärkerer Symptome stets 10—15 Minuten. Bei einer Katze bewirkte 0,022 pro Kilo nach 3/4 Stunden heftigen Tetanus und Tod.

Als Beispiele mögen folgende Versuche angeführt werden.

Versuch XXXVIII. Rana temporaria.

4 h. 27 m. Subcutane Injection von 0,0005 g Sanguinarin. hydrochlor. 1 Proc. in den Dorsallymphsack.

5 h. 8 m. Der Frosch bleibt auf den Rücken geworfen liegen, ist adynamisch; Respiration angestrengt, krampfhaft. Erholung.

Versuch XXXIX. Rana viridis.

12 h. Subcutane Injection von 0,003 g Sanguinarin. hydrochlor. 1 Proc. in den Dorsallymphsack.

12 h. 8 m. Frosch fällt im Sprunge auf den Rücken. Die Athmung wird krampfhaft und aussetzend. Das Thier streckt sich mehrmals im Krampfe.

12 h. 12 m. Sowohl auf chemische wie mechanische Reize erfolgen tonische Krämpfe, bei welchen die unteren Extremitäten gestreckt, die oberen gebeugt werden.

Bald darauf ist die Sensibilität in den unteren Extremitäten herabgesetzt; auf Reiz mit Essigsäure und später auch auf mechanischen Insult wird zeitweise kein Krampf mehr ausgelöst.

12 h. 50 m. Die ganze untere Extremität reagirt nicht mehr auf Reize, nur direct auf elektrische. Dagegen sind die oberen Extremitäten und der Rumpf noch empfänglich. Athmung meist sistirt.

1 h. Die untere Hälfte des Rumpfes ist gegen chemischen und mechanischen Reiz unempfindlich; die obere reagirt noch.

Versuch unterbrochen.

4 h. Frosch todtenstarr.

Versuch XL. Mittelgrosses Meerschweinchen.

11 h. 48 m. Subcutane Injection von 0,01 g Sanguinarin. hydrochlor. 2 Proc.

10 h. 10 m. Speichelfluss.

12 h. 15 m. Harnentleerung; lebhaftes Kauen.

12 h. 25 m. Defäcation.

12 h. 28 m. Starker Tenesmus.

12 h. 34 m. Pressen und Entleerung.

12 h. 53 m. Inject. von 0,01 g.

1 h. Lebhaftes Kauen, Pressen und Defäcation.

Versuch unterbrochen.

4 h. 25 m. Keine auffallende Veränderung. Thier erscheint krank, bewegt sich jedoch, hat sehr reichliche Darmentleerungen gehabt, presst und kaut zuweilen.

4 h. 30 m. Injection von 0,008 g.

5 h. Weitere Injection von 0,01 g.

5 h. 20 m. Auf anscheinende Zwangsbewegungen des Kopfes und der vorderen Extremitäten folgt ein heftiger Krampf, besonders der Kinnbacken und Extremitäten.

4 h. 45 m. Die Krämpfe haben wieder aufgehört.

Das Thier erholt sich später vollständig.

Versuch XLI. Mittelgrosses Meerschweinchen.

5 h. 55 m. Subcutane Injection von 0,06 g Sanguinarin. hydrochl. 3 Proc.

6 h. Das Thier kaut und macht eigenthümliche Bewegungen mit dem Kopf.

6 h. 5 m. Die Bewegungen werden stärker und erstrecken sich auch auf die vordere Extremität.

6 h. 6 m. Grosser Krampf; klonische Zuckungen der Kau-, Nacken- und Extremitäten-Musculatur.

6 h. 7 m. Thier erholt sich wieder etwas, dann tritt ein neuer Anfall auf. Klonische Zuckungen halten an, zuweilen treten anfallsweise Verstärkungen auf. Auch die Rumpfmusculatur zuckt.

6 h. 11 m. Das Thier geht zu Grunde

Versuch XLII. Hund, 13 Kilo schwer.

12 h. 13 m. Subcutane Injection von 0,02 g Sanguinarin. hydrochl. 3 Proc.

Das Thier wird still und stöhnt zuweilen.

12 h. 42 m. Weitere Injection von 0,01 g.

12 h. 45 m Grosse Aengstlichkeit des Thieres: losgebunden, läuft es ängstlich und geduckt umher, zittert stark und speichelt.

1 h. 7 m. Injection von 0,008 g

1 h. 10 m. Die Respiration ist sehr beschleunigt; Nase und Ohren sind heiss.

Versuch unterbrochen.

3 h. 50 m Der Hund hat sich vollständig erholt.

2. *Wirkungen auf das Rückenmark.*

Die Reflexkrämpfe bilden das auffälligste Symptom der San- ıinarinvergiftung; sie gleichen sehr den Strychninkrämpfen, unter- ·heiden sich jedoch von denselben durch ihre kurze Dauer und ıschen Uebergang in Lähmung. Durchschneidungsversuche an röschen lehrten, dass, wie beim Strychnin, auch hier die Reflex- ›parate des Rückenmarks in ihrer ganzen Ausdehnung erregt werden; ’st nach Durchschneidung zwischen dem 5. und 6. Wirbel pflegten e Reflexe in den hinteren Extremitäten aufzuhören.

Es wurde jedoch nicht selten beobachtet, dass auf der Höhe der ergiftung auch ein höherer, etwa zwischen 4. und 5. Wirbel oder ›ch weiter hinauf angelegter Schnitt die Reflexe in den Hinterbeinen ım Verschwinden brachte. Es schien daraus hervorzugehen, dass ɜi der Sanguinarinvergiftung die unteren Theile des Rückenmarks ·hr rasch und demnächst aufsteigend auch der Rest desselben die ıfangs hochgradig gesteigerte Reflexfunction vollständig einbüsst; ährend Rumpf und vordere Extremitäten noch auf die leiseste Be- lhrung mit heftigem Krampf reagiren, können dann die beiden interbeine bereits ganz reflexlos sein. Auch wird an diesem Ver- alten nichts geändert, wenn eins der Hinterbeine vor der Vergiftung ıs der Circulation ausgeschaltet war: Beweis, dass es sich nur um ·ntrale Störungen handelt.

Eine Bestätigung hiervon lieferten Versuche, in denen die Wirkung ɜs Sanguinarins mit der des Strychnins combinirt wurde, wobei eflexsteigerung und Tetanus viel schneller als bei einfacher Strych- invergiftung auftrat, aber auch nach viel kürzerer Zeit der Lähmung latz machte.

3. *Wirkungen auf die Kreislaufsorgane.*

Versuch XLIII.

ana temporaria; gross; Herz blossgelegt. Beide Vagi durchtrennt; Herz- pulsationen sehr kräftig.

	Pulsationen in 1 Minute	
4 h. 43 m.	44	0,004 g Sang. hydrochlor. unter die Haut des linken Unterschenkels injicirt.
4 h. 50 m.	44	
5 h. — m.	44	
5 h. 05 m.	41	
5 h. 10 m.	42	
5 h. 20 m.	41	Reflexe ganz wenig gesteigert.
5 h. 30 m.	39	
5 h. 55 m.	38	

	Pulsationen in 1 Minute	
6 h. — m.	40	schwache Steigerung der Refl
		ein Tropfen Sanguinarinlösung 0,8 Proc. direct auf Herz gebracht.
6 h. 01 m.	24	
6 h. 05 m.	18	Herzschlag voll und kräftig, Dia stark verlängert.
6 h. 06 m.	18	etwas Atropin applicirt.
6 h. 07 m.	18	derselbe diastolische Charakter
6 h. 10 m.	18	desgl.
6 h. 15 m.	20	
6 h. 20 m.	24	
6 h. 25 m.	29	Diastole kürzer.
6 h. 26 m.		Ein Tröpfchen Sanguinarinlösung auf das Herz gebr
6 h. 27 m.	20	lange Diastole.
6 h. 30 m.	19	desgl.
		Versuch abgebrochen.

Versuch XLIV. Kleine Rana temporaria ♀.

	Pulse in 1 Minute	
11 h. 38 m.	24	
40		1/2 ccm 1 proc. Sanguinarinlösung in den B lymphsack.
43	20	Systole sehr energisch.
44		Ein halber Tropfen 1 proc. Muscarin. hydrochl auf das Herz.
45	14	Diastole lang. Systole energisc
47	10	Heftige Bewegungen.
50	9	Diastolen 4—5 Sec. lang.
52	10	
55	10	Eine Spur Atropin auf das H
57	11	Reflexe gesteigert.
12 h. 05 m.	11	Kurze Tetani.
Versuch beendet.		

Versuch XLV. Männliche Rana temporaria.

	Pulse in 1 Minute	
11 h. — m.	30	
05	30	2 mg Sanguinarin (1 Proc.) unte Schenkelhaut.
10	28	
12	26	
15	25	Ein Tröpfchen Muscarin neben das
22	17	Systole unvollständig.
25	16	
30	14	Systole sehr schwach; Diastole voll.
31	14	Eine Spur Atropin neben das Her

1) Aus Eiercholin synthetisch dargestellt; chemisch und pharmakologisch

	Pulse in 1 Minute	
34	17	Diastole nicht voll. Systole energischer, etwas unregelmässig, peristaltisch.
36	22	
45	23	
12 h. — m.	24	Reflexe sehr gesteigert. Versuch abgebrochen.

Versuch XLVI. Kaninchen von 1600 g.

Rechte Art. carotis mit dem Hg-Manometer, Vena jug. ext. mit der Injectionsspritze verbunden. Vagi angeschlungen. Sanguinarin. hydrochloricum in 1 proc. Lösung.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulse in 20 Sec.	Respirat. in 20 Sec.	Bemerkungen
3 h 10 m	135	76	18	
15	—	—	—	Rechter N. vagus durchtrennt, m. Elektroden armirt.
16	132	86	15	
	56	42	—	R. Vagus gereizt (6 Sec. lang).
20	125	84	17	
				Injection von 5 mg Sanguinarin in die Vene.
25	158	68	21	Athmung tief, energisch.
				Injection von 5 mg Sanguinarin.
26	200	70	—	Kurzer Krampf.
30	158	68	23	
	152	70	23	
	80	44	—	R. Vagus gereizt (6 Sec. lang).
40	147	76	21	
				Injection von 0,01 Sang. Dauer der Inj. 30 Sec.
41	178	72	24	Beginnende Arythmie des Pulses.
				Dyspnoe.
45	140	70	23	Pulse sehr unregelmässig, ab und zu aussetzend.
55	140	84	24	Pulse wieder regelmässiger.
				Injection von 0,02 Sanguinar. Dauer 60 Sec.;
3 h 55—56 m	110	86	27	Während der Injection Tetanus, tiefes Sinken der
	74	42	15	Herzthätigkeit, Dyspnoe.
57	44	34	0	
				Druck sinkt zur Abscisse; Tod des Thieres. Höhe der Pulswelle während des ganzen Versuches unverändert.

Versuch XLVII.

Kaninchen von 2 kg. Vorbereitung wie im vorangehenden Versuch.

Zeit	Druck in mm Hg	Bemerkungen
11 h 40 m	154—160	Rechter N. vagus durchtrennt.
	178	
42		Linker N. vagus durchtrennt.
45	188	26 Respirationen in 20 Secunden.
12 h — m	168	Injection von 0,01 Sanguinarin in die Vene.

Zeit	Druck in mm Hg	Bemerkungen
12 h 02 m	186	Athmung heftig, stossweise, bleibt so bis ans Ende.
05	192	20 – 22 Resp. in 20 Secunden.
		Injection von 0,01 Sanguinarin. Abfall des Druckes
	106	unter Krämpfen, dann wieder Ansteigen.
	140	
07	166	
10	170—208	20 Respir. in 20 Secunden.
	228	Kurzer Krampfanfall.
	200—205	
	150	R. Vagus gereizt.
13	212	20 Respiration 20 Secunden.
	226	Kurzer Krampf.
15	202	Versuch durch Erstickung beendet; dabei tritt keine weitere Drucksteigerung ein.

Aus den Froschversuchen ergiebt sich, dass das Sanguinarin in verhältnissmässig grossen Dosen, besonders energisch bei directer Application auf das Herz, die Pulsfrequenz herabsetzt bis auf weniger als die Hälfte. Da auf diese Herzverlangsamung weder Vagusdurchschneidung, noch Atropinisirung von merkbarem Einfluss sind, und die Pulsationen dabei sehr voll und kräftig bleiben, so kann es sich wohl nur um eine Einwirkung auf die motorischen Herzganglien handeln.

An einem mit Sanguinarin vergifteten Frosch bewirkt reines Muscarin nur starke Verlangsamung der Herzaction mit der charakteristischen Verlängerung und Verstärkung der Diastole, aber keinen Stillstand; durch Atropin wird dann in bekannter Weise die Verlangsamung und der diastolische Charakter der Pulse so weit aufgehoben, als es die etwa noch bestehende Sanguinarinnarkose der motorischen Ganglien gestattet. Daraus dürfte hervorgehen, dass die Verhinderung des Muscarinstillstandes durch Sanguinarin nicht mittelst atropinartiger Lähmung der Hemmungsapparate zu Stande kommt, sondern wohl durch Reizung des Herzmuskels — etwa wie bei der Physostigmin- oder Camphervergiftung.

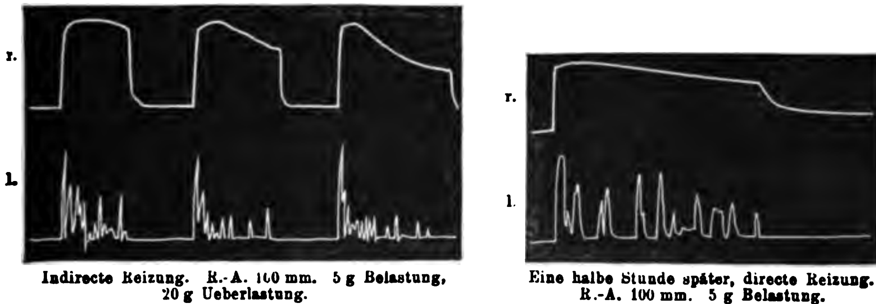
Die Blutdruckuntersuchungen an Kaninchen zeigen, dass das Sanguinarin ohne wesentliche Aenderung der Pulsfrequenz den Blutdruck erhöht, in stärkeren, vergiftenden Gaben aber durch Lähmung des Gefässnervencentrums herabsetzt, so dass dann trotz der Erstickung die Curve stetig fällt. Die Vagi behalten bis ans Ende ihre Wirkung auf das Herz.

4. *Wirkung auf Muskeln und Nerven.*

Bei einem mit Sanguinarin vergifteten Frosch bemerkt man anfangs keine Veränderung der Reizbarkeit und der Leistungsfähigkeit der quergestreiften Muskeln — abgesehen zunächst von den bei der Injection etwa direct betroffenen Theilen; auch wenn bereits, nach dem Erlöschen des Tetanus, das Rückenmark völlig gelähmt ist, zeigen die Muskeln und motorischen Nerven meist noch normales Verhalten. Nach einiger Zeit aber, etwa 2—6 Stunden nach Beginn der Vergiftung — je nach der Aussentemperatur —, fangen die Muskeln an weniger reizbar und erschöpfbarer zu werden, so dass es dann beim Reizen mit dem inducirten Strom, direct oder indirect, nicht mehr zu continuirlichem Tetanus kommt, nach öfter wiederholtem Reizen aber die Zuckungen ganz ausbleiben: ähnlich wie bei der Chelidoninvergiftung. Als Beispiel seien hier die Tetanuscurven der gleichzeitig mit demselben Strom gereizten MM. gastrocnemii eines grossen Wasserfrosches gegeben, der 5 Stunden vorher mit 0,015 Sanguinarin in den Magen vergiftet war, nachdem die rechte Arteria iliaca war unterbunden worden.

Versuch XLVIII.

r. unvergifteter, l. vergifteter Muskel.



Indirecte Reizung. R.-A. 100 mm. 5 g Belastung, 20 g Ueberlastung.

Eine halbe Stunde später, directe Reizung. R.-A. 100 mm. 5 g Belastung.

Während die allgemeine Muskellähmung, wie gesagt, sehr spät erfolgt, werden die von einer 0,5—1 proc. Sanguinarinlösung direct benetzten Theile, sowohl Muskeln wie Nerven, sämmtlich schnell gelähmt.

Versuch IL.

Mittelgrosse Rana esculenta.

11 h. 40 m. Injection von 2 mg Sanguinarin. hydrochloricum in 0,8 proc. Lösung unter die Haut des rechten Ober- und des linken Unterschenkels.

11 h. 50 m. Linker Unterschenkel vollständig insensibel für chemische, tactile und elektrische Reizung; selbst Durchschneiden der Haut,

sowie auch des Wadenmuskels ruft keinen Reflex hervor. Der Muskel contrahirt sich bei elektrischer Reizung minimal.

Der rechte Oberschenkel verhält sich ebenso

Von jeder anderen Stelle des Körpers, auch vom rechten Unterschenkel und besonders der Planta pedis werden durch leise Berührung lebhafte Reflexe ausgelöst, ein Beweis, dass auch der vom Gift betroffene Stamm des N. ischiaticus seine Erregbarkeit behalten hat, also nur die betreffenden Nervenendigungen gelähmt sind.

12 h. 10 m. Jede Berührung, mit Ausnahme der Innenseite des rechten Ober- und linken Unterschenkels, ruft allgemeine Zuckungen hervor.

Linker Unterschenkel unerregbar, starr.

Versuch abgebrochen.

Bei mässigen Gaben kann übrigens die locale Vergiftung der Muskeln vorübergehen, ohne Spuren zu hinterlassen. Lähmung der sensibeln Nervenendigungen tritt beim Frosch in der Regel 10 bis 20 Minuten nach äusserer Bespülung, 5—10 Minuten nach Injection des Giftes unter die Haut ein. Auch die Cornea von Fröschen und Säugethieren wird nach Instillation 1/2—2 proc. Sanguinarinlösung in etwa 5 Minuten unempfindlich und bleibt es über eine Viertelstunde lang; vorher aber machen sich Zeichen heftiger Reizung geltend: starke Injection der Gefässe, Schmerz und Ueberempfindlichkeit der Conjunctiva — nach Analogie der sogenannten Anaesthetica dolorosa.

V. Chelerythrin.

Das Chelerythrin $C_{21}H_{17}NO_4$ bildet blassrosa gefärbte, in Aether, Alkohol, Chloroform, Essigäther wie das Sanguinarin mit blauer Fluorescenz lösliche Krystalle, mit Säuren eigelbe Salze, aus deren Lösungen es durch Alkalien und Ammoniak in weissen Flocken gefällt wird. Es findet sich in sehr geringer Menge in der Chelidonium- und der Stylophoron-, reichlicher in der Sanguinariawurzel. Mit der in sehr kleiner Quantität zur Verfügung stehenden Base konnte nur eine sehr beschränkte Zahl von Versuchen gemacht werden, die indess zur Feststellung der verhältnissmässig einfachen Wirkungsart genügen.

Versuch L. Rana viridis.

5 h. 10 m. Subcutane Injection von 0,0025 g Chelerythrin. hydrochl. 1 Proc. unter die Rückenhaut.

5 h. 53 m. Frosch erscheint etwas kraftloser als sonst.

Nach ca 36 Stunden ist der Frosch sehr matt, bleibt auf dem Rücken liegen. Die Sensibilität ist erhalten.

Versuch abgebrochen. Thier getödtet.

Versuch LI.

12 h. 20 m. Subcutane Injection von 0,01 g Chelerythrin 1 Proc. unter die Haut des Rückens und linken Oberschenkels.

12 h. 30 m. Das Thier erscheint hinfällig, reagirt noch lebhaft auf chemischen Reiz.

12 h. 35 m. Bleibt auf dem Rücken längere Zeit liegen. Die Athmung setzt zuweilen aus. Der Frosch kriecht am Boden.

12 h. 40 m. Das linke Bein scheint vollständig gelähmt; es reagirt nicht mehr auf Reize. Athmung sistirt.

12 h. 45 m. Das Herz contrahirt sich noch 16 mal in der Minute; das gelähmte Bein erscheint vollständig steif in den Hüften.

Versuch abgebrochen; das Thier geht später zu Grunde.

Versuch LII.

12 h. 15 m. Weiblicher Wasserfrosch erhält von einer 2 proc. Lösung essigsauren Chelerythrins 1 ccm in den Bauchlymphsack.

12 h. 30 m. Das Thier sitzt sehr ruhig in normaler Haltung.

12 h. 35 m. Scheint jetzt schwach narkotisirt: bleibt einige Zeit in der Rückenlage, sitzt beim Drehen der Unterlage ganz ruhig. Kopf etwas gesenkt, Nickhaut geschlossen; ziemlich starke Hautsecretion.

12 h. 38 m. Lässt sich ein Hinterbein nach dem andern abziehen; erst bei Erschütterung werden beide Beine etwas mühsam angezogen.

12 h. 40 m. Bleibt ohne Gegenreaction in Rückenlage, auch nach heftiger Erschütterung. Athembewegungen nicht mehr sichtbar. — Auf Betupfen der Planta pedis mit verdünnter Essigsäure nach ziemlich langer Latenz heftige, aber schwache Reflexbewegungen.

12 h. 50 m. Reflexbewegungen noch vorhanden, aber abgeschwächt; ab und zu auch spontanes Strecken und Anziehen der Beine, Beides ohne Energie. Das Herz, blossgelegt, steht in halber Diastole still, macht auf mechanischen Reiz noch ganz schwache Contractionen. — Ganze Bauchhaut gelb; Muskeln der Oberschenkel blass, rigid; Bauchmuskeln hart, starr, gelb durchtränkt.

1 h. 05 m. Ganz schwache, spontane Herzcontractionen. Reflexe bei Reizung der Planta pedis lebhaft.

3 h. 40 m. Durch Reizung des Plex. ischiadicus wird kräftige Zuckung der Unterschenkel erzielt; Oberschenkelmuskeln gelähmt. Herz unregelmässig contrahirt, todt.

Versuch LIII.

Rana temporaria: Herz freigelegt.

10 h. 50 m.—54 m. 52 Contractionen per Minute.

10 h. 55 m. Subcutane Injection von im Ganzen 0,01 g Chelerythrinhydrochl. 1 Proc. in den rechten Ober- und linken Unterschenkel und in die beiden oberen Extremitäten.

10 h. 59 m. Die Musculatur des linken Unterschenkels und zum Theil des rechten Oberschenkels ist starr; ebenso die an der Injectionsstelle der oberen Extremitäten.

11 h. 23 m. 23 Contractionen in der Minute. Die Systole dauert im Verhältniss zur Diastole länger. Die Contractionen sind wenig ergiebig. Das Herz nimmt während der Diastole nur mehr die Hälfte des früheren Umfanges ein. Das Thier athmet krampfhaft.

11 h. 10 m. Diastole sehr kurz, wenig ausgiebig. Sensibilität über den starren Muskeln stark herabgesetzt.

11 h. 15 m. Die Herzkammern nehmen in der Diastole kein Blut mehr auf. Die vorher erwähnten starren Muskeln erscheinen nach Wegnahme der Haut orangegelb gefärbt. Bei directer Injection in einen noch intacten Muskel wird derselbe ebenfalls hart und gelb.

12 h. 10 m. Der Frosch athmet noch, auch das Herz zuckt noch. Die Sensibilität auf chemische Reize ist noch erhalten.

12 h. 45 m. Der Frosch reagirt noch auf chemische Reize.

1 h. 5 m. Das Thier bewegt sich noch.

3 h. 30 m. Thier ist todt; elektrische Reizbarkeit noch erhalten.

Versuch LIV. Meerschweinchen.

11 h. 53 m. Subcutane Injection von 0,01 g Chelerythrinlösung 1 Proc.

12 h. 23 m. Kaubewegungen des Thieres.

12 h. 28 m. Schmerzhaftes Verziehen des Leibes; die Bewegungen sind langsam. Der hintere Theil des Körpers wird nur mühsam bewegt. Häufiges Wimmern.

1 h. Das Thier wimmert fortwährend und bewegt unbeholfen den Hinterleib.

4 h. 25 m. Thier sitzt ruhig und theilnahmslos da; erholt sich später vollständig.

Versuch LV.

Kleines Meerschweinchen von 420 g; erhält

10 h. 45 m. 0,0875 Chelerythrin in 1,66 proc. essigsaurer Lösung subcutan.

11 h. — m. Defäcation.

11 h. 05 m. Bewegungen etwas schlaffer als normal; sonst aber keine Aenderung: Sensibilität, Haltung, Athmung wie gewöhnlich.

11 h. 10 m. Das Thier wird zusehends matter.

11 h. 15 m. Liegt platt auf dem Bauch, kriecht langsam und unbeholfen, wenn es gereizt wird, und bleibt gleich wieder matt liegen. Keine deutliche Narkose, nur Adynamie.

11 h. 20 m. Das Thier lässt den Kopf schlaff sinken und legt sich auf die Seite.

11 h. 35 m. Es liegt wie gelähmt. Sofortige, aber sehr schwache Reaction auf Kneifen etc.; es kann sich nicht mehr aufrecht erhalten. Respiration sehr verlangsamt.

11 h. 40 m. Respiration schnappend; 180 Pulse in 1 Minute.

11 h. 50 m. Respiration hat aufgehört. — Tod des Thieres.

Versuch LVI.

Junges Kaninchen von 715 g; erhält

10 h. 40 m. an 2 verschiedenen Stellen subcutan zusammen 0,133 Chelerythrin in 1,66 proc. essigsaurer Lösung.

Injection macht Schmerz, der nach einigen Secunden geschwunden scheint.

10 h. 45 m. Harnentleerung, Defäcation. Respiration etwas dyspnoisch. Keine Narkose.

10 h. 55 m. Dyspnoe stark. Noch keine Lähmung.

11 h. 10 m. Dyspnoe anscheinend geringer. Bewegungen sind jetzt att und unbeholfen. Die Sensibilität scheint stark herabgesetzt, be- onders an den hinteren Extremitäten.

11 h. 15 m. Das Thier liegt auf der Seite und sucht sich, gereizt, ergeblich emporzurichten. Sensibilität scheint erloschen.

11 h. 20 m. Vergebliche Versuche, sich aufzurichten; künstlich auf- erichtet, zieht das Thier mühsam die Beine an, fällt aber alsbald wieder uf die Seite: krampfhafte Anstrengung zu Bewegungen, die aber ganz natt, zitternd ausfallen. Respiration sehr langsam, oberflächlich, aus- etzend.

11 h. 25 m. Respiration schnappend. Herzschlag schwach, langsam 112 in 1 Minute).

11 h. 30 m. Respiration sistirt. Tod ohne Krämpfe, paralytisch.

Versuch LVII.

Meerschweinchen von 394 g erhält 12 h. — m. 0,12 Chelerythrin in essigsaurer Lösung in den Magen.

12 h. 20 m. Harnentleerung.

12 h. 25 m. desgleichen. Harn farblos, alkalisch; bleibt auch nach em Ansäuern fast farblos. Keine Vergiftungserscheinungen.

4 h. — m. Das Thier hat Faeces und nochmals Harn entleert. Harn ie oben. Zustand völlig normal.

Versuch LVIII. Meerschweinchen.

Injection von 0,005 g Chelerythrinlösung in die Musculatur einer interen Extremität.

Am anderen Tage ist das betreffende Bein hart, geschwollen und eif und wird nachgezogen. Sonst ist das Thier munter. Geht jedoch päter zu Grunde. Im Beine findet sich ein Abscess.

Versuch LIX.

Kaninchen von 2250 g. Arteria carotis dextr. mit dem Hg-Manometer verbunden; Spritzencanüle in der Vena jug. extern.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Pulse in 20 Sec.	Resp. in 20 Sec.	Bemerkungen
0 h 50 m	120	88	48	
0 h 55 m	—	—	—	Intravenöse Inj. von 1 ccm 0,8 proc. Chelerythrin. acet. = 0,008.
	114	118	38	
1 h — m	—	—	—	Intravenöse Inj. von 0,008 Chelerythrin.
	86	—	—	
1 h 02 m	130	100	38	
1 h 04 m	124	96	34	
1 h 10 m	—	—	—	Inj. von 2 ccm = 0,016 Chelerythrin. Druck
	66	—	—	sinkt während der Injection auf 66 mm, um gleich wieder zu steigen.
1 h 12 m	120	104	34	Inj. von 2 ccm = 0,016. Effect wie vorher.
1 h 20 m	120	92	38	
				Versuch abgebrochen. Das Thier bleibt am Leben.

Versuch LX.

Junges Kaninchen von 804 g. Art. carotis dextr. mit dem Manomete verbunden.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Pulse	Respir.	Bemerkungen
		in 20 Sec.		
11 h 34 m	128	94	19	Subcutane Injection von $4^1/_2$ ccm 1,67 proc. Lösung von Chelerythrin = 0,075. Inj. schmerzhaft. lebhafte Bewegungen einige Secunden lang.
11 h 35 m	140	82	21	
11 h 40 m	130	82	17	Subcutane Inj. $2^1/_2$ ccm = 0,042 Chelerythrin: kurze Schmerzreaction.
11 h 45 m	130	75	19	
11 h 50 m	110	72	18	
12 h — m	86	72	18	
12 h 08 m	72	76	20	Der Druck beginnt stärker zu sinken.
12 h 15 m	60	84	19	
12 h 30 m	26	88	18	
12 h 50 m	36	63	14	
12 h 55 m	30	66	11	
12 h 57 m	34	63	8	
1 h — m	20	64	7	
1 h 05 m	10	60	2	Pulse sehr klein, jeder 2. Puls kaum sichtbar.
1 h 08 m	10	60	0	Respiration aussetzend. Das Thier stirbt ohne Krampf.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass das Chelerythrin in seinen Wirkungen von den bisher besprochenen Alkaloiden wesentlich abweicht: weder bei Fröschen, noch Warmblütern kommt es zu einer deutlichen Hirnnarkose, ebensowenig zu irgend welchen Erregungserscheinungen im Centralnervensystem, sondern nur zu einer absteigenden motorischen Paralyse. Warmblüter sterben an Respirationslähmung, Frösche unter Lähmung des Herzens, die anscheinend auf einer Veränderung des Herzmuskels beruht: das Herz verliert mehr und mehr die Fähigkeit, sich diastolisch auszudehnen, die ganze Herzaction besteht zuletzt nur in einem Zucken des zusammengeschrumpften Herzmuskels, bis derselbe in unregelmässiger Contractur stehen bleibt. Auch die Skeletmuskeln werden durch Chelerythrin bei directer Application angegriffen: fast augenblicklich sind sie hart, starr und von gelbem Farbstoff durchtränkt. Diese homogene Färbung lässt sich auch unter dem Mikroskop erkennen, neben Trübung und fettigem Zerfall der Muskelfibrillen. In dieser Beziehung wirkt also das Gift ähnlich, jedoch viel intensiver, als das Chelidonin.

Die sensibeln Nervenendigungen werden von dem Gifte heftig gereizt: die Injectionen sind schmerzhaft; im Munde verursacht die Lösung erst einen bitteren, hinterher unangenehm kratzenden

ımack; der Staub des trockenen Alkaloids erregt heftiges Niesen 'hränenfluss. Auf den Kreislauf des Blutes haben kleine en bei intravenöser Application keine eingreifende Wirkung, man von den rasch vorübergehenden Blutdruckschwankungen nd oder gleich nach jeder Injection und von mässiger Pulsleunigung absieht. Grosse Gaben verlangsamen die Herzaction ihmen zugleich die Respiration und die vasomotorischen Centren. Eine ganz ähnliche Wirkung hat vor Kurzem Giacosa[1]) vom in, einem in Xanthoxylon senegalense (Artar root) vorkommenden oid, beschrieben; dasselbe ist ebenfalls als freie Base von blasscher Farbe, bildet mit Säuren gelbe Salze und bewirkt an hen und Kaninchen bei subcutaner Injection anfangs Pulsbeınigung, dann Verlangsamung, centrale motorische Lähmung und ntane Starre und Gelbfärbung der direct betroffenen Muskeln. lich beigebracht, wurde es in Dosen von 0,1 und 0,2 g von Kaen ohne andere Wirkung als vermehrte Darmperistaltik ertragen. s sich hier um einen mit dem Chelerythrin identischen, oder, ·iacosa vorläufig annimmt, einen mit dem Berberin verwandten r handelt, bleibt einstweilen unentschieden. —

Dem Chelerythrin wird gemeinhin — wohl auf Grund der Angaben robst[2]) — die Schuld an der „Giftigkeit" von Chelidonium majus en. Bei der schwachen Wirkung der Base aber und ihrem minii Gehalt in Kraut und Wurzel von Chelidonium kann davon gar Rede sein. Die sogenannte „Giftigkeit", „Schärfe" von Chelidowird überhaupt nicht durch seine Alkaloide bewirkt, die in viel ringen Mengen darin vorkommen, um bei dem Genuss der Pflanze iche Wirkungen hervorzurufen, sondern durch einen in dem saft vorhandenen, vermuthlich harzartigen Körper, der sich in er gar nicht, wohl aber in Alkohol löst. Die intensiv gelbe Farbe scharf schmeckenden, Entzündung erregenden Substanz hat vielden erwähnten Irrthum veranlasst. Beim Trocknen an der ändert sich der scharfe Stoff übrigens sehr rasch unter Braunng und unter Verlust der Schärfe: trocknes Chelidoniumkraut enn auch lange als unschädlich resp. unwirksam bekannt.[3]) ähnlich verhält es sich mit dem Mohnsaft, welcher „frisch von er Schärfe ist, dass seine Ausdünstungen Niesen erregen".[4])

) Arch. ital. de Biol. XIII.

) Ann. d. Pharm. XXIX. Bd. 1839.

) Hertwig, Arzneimittellehre u. a.

) de Candolle, Versuch über die Arzneikräfte der Pflanzen etc., überon Perleb. 1818. S. 132. — Es heisst hier weiter: „Alle diese Eigen-

Wenn die älteren Autoren Chelerythrin und Sanguinarin für denselben Körper erklärt hatten, so ist durch die Untersuchungen von Schmidt und seinen Schülern die Verschiedenheit beider Substanzen chemisch unzweifelhaft nachgewiesen. Immerhin hat sich ergeben, dass dieselben grosse Aehnlichkeit in ihrem chemischen und physikalischen Verhalten zeigen (Fluorescenz der freien Basen, gelbe Farbe der Salze, Löslichkeits-, Krystallisationsverhältnisse etc.), ja auf Grund der Elementaranalyse und der Methoxylbestimmungen vielleicht als benachbarte Glieder einer homologen Reihe aufzufassen seien.[1]) Sollte sich diese Anschauung bestätigen, so würde dazu die völlig verschiedene, in keinem Punkte übereinstimmende pharmakologische Wirkung der beiden Alkaloide in sehr merkwürdigem Gegensatze stehen, für welchen eine Analogie nicht bekannt ist.[2])

Uebersicht.

Im Folgenden sollen die Resultate der vorangehenden Untersuchungen in kurzen Sätzen zusammengefasst werden, um einen leichteren Ueberblick über die pharmakologischen Wirkungen der fünf Alkaloide zu ermöglichen. Es bewirkt:

I. Chelidonin

an Fröschen:
1. morphiumartige *successive Lähmung* des *Grosshirns, Kleinhirns*, der *Medulla oblongata* (incl. Athemcentren), endlich auch des *Rückenmarks, ohne* vorangehende oder folgende *Erregung*.
2. *Lähmung* (in späten Vergiftungsstadien) der Skelet-*Muskeln*, — wohl auch der motorischen Nervenendigungen —; bei directer Application rasch eintretende *Starre*.
3. *Lähmung* (Betäubung) der *motor. Herzganglien*.
4. *Lähmung der sensibeln Nervenendigungen;*

schaften finden sich auch im Safte des Schöllkrautes, welches sich aber vom Opium durch seine gelbe Farbe, durch seine grössere Schärfe und dadurch unterscheidet, dass es nicht betäubend ist". Dass Letzteres doch der Fall sein kann, zeigen unsere Untersuchungen über das Chelidonin.

1) König, l. c. S. 57. Tietz, l. c. S. 29.

2) Die einfach lähmende Wirkung des Chelidonium-Chelerythrins, wie die tetanisirende des „Sanguinarins" ist schon von Schroff u. A. constatirt worden, wenn schon dies Handels-„Sanguinarin" zum grösseren Theile aus Chelerythrin, zum kleineren aus eigentlichem Sanguinarin, ca. 13 Proc. Protopin u. s. w. bestand: die tetanisirende Sanguinarinwirkung überwog die Wirkungen der anderen Bestandtheile.

Säugethieren: 1. *morphiumartige Narkose.* (Analgesie, Sopor, Rausch; ohne Minderung der Reflexe.)
2. schwache Andeutung von *Reizung motorischer Centren* und von *Reflexsteigerung;* schliesslich *Lähmung des Rückenmarks.*
3. Pulsverlangsamung durch *Narkose* (Lähmung) *der motorischen Herzganglien* und durch *Erregung der Vagusendigungen.* Zunächst keine wesentliche Aenderung des Blutdrucks, bei *grossen Gaben Lähmung der vasomotor. Centren.*
4. *Lähmung der sensibeln Nervenendigungen.*

II. α-Homochelidonin.

Dasselbe *wie Chelidonin,* mit Ausnahme der Reizung der Vagus-igungen im Säugethierherzen.

III. β-Homochelidonin

an Fröschen: wie *Chelidonin;*
Säugethieren: 1. schwache *Andeutung v. Narkose* (Unruhe, Rausch).
2. *Reizung motorischer Centren:* periodische, klonische und tonische Krämpfe *ohne Steigerung der Reflexe* (nach Art der Camphervergiftung).
3. *Pulsverlangsamung* durch *Narkose* (Lähmung) der *motorischen Herzganglien.* Keine wesentliche Aenderung des Blutdrucks, nur während der Tetanusanfälle jedesmal tiefes Absinken; bei *grossen Gaben* Lähmung der *vasomotorischen Centren.*
4. *Lähmung der sensibeln Nervenendigungen.*

IV. Sanguinarin

an Fröschen: 1. *Andeutung von* morphiumartiger *Narkose* (Trägheit, Ertragen der Rückenlage, uncoordinirte Bewegungen etc.)
2. heftige *Erregung,* dann *Lähmung* des *Rückenmarks* und des *Respirationscentrums wie Strychnin.*
3. *Lähmung* der *Skeletmuskeln* (sehr spät; sofort bei directer Application, *ohne Starre*).
4. Pulsverlangsamung durch *Narkose* der *motorischen Herzganglien. Verhinderung* des *Muscarinstillstandes* ohne Lähmung der Hemmungsapparate.

5. *Lähmung* der ***sensibeln Nervenendigungen*** (nach vorangehender Reizung?).

an Warmblütern: 1. schwache *Andeutung von Narkose* (Aufregung, Angst etc.).

2. schwache *Reizung motorischer Centren* (Zwangsbewegungen, Zuckungen), ***heftige Erregung*** und dann *Lähmung des Rückenmarks*, des *Respirations-* und *Gefässnervencentrums* ähnlich dem *Strychnin*.

3. *Erregung* der *Darmperistaltik* (und Secretion?) und der *Speichelsecretion*.

4. *Reizung* und *Lähmung* der ***sensibeln Nervenendigungen***.

V. Chelerythrin

an Fröschen und Säugethieren: centrale, absteigende,

1. *motorische Lähmung*.
2. *Lähmung* der *Respiration*, der ***vasomotorischen Centren*** und des *Herzens*.
3. *Starre* der direct betroffenen *Muskeln*.
4. *Reizung* der ***sensibeln Nervenendigungen***.

Wenn man von dem Chelerythrin absieht, so lässt sich nicht verkennen, dass unter den vier anderen Alkaloiden eine gewisse pharmakologische Verwandtschaft besteht, analog dem Verhältnisse der Opiumbasen unter einander.

Auf Grund eigener und älterer Untersuchungen hat W. von Schröder[1]) die bekannteren Opiumalkaloide in zwei pharmakologische Gruppen getheilt: die „Morphingruppe" (vorwiegend Hirnnarkose, schwache Steigerung der Reflexe) und die „Codeingruppe" (Narkose schwach, Reflexsteigerung sehr stark, in den letzten Gliedern der Gruppe ganz vorherrschend). Hier reihen sich nun ohne Weiteres ein: in die Morphingruppe das Chelidonin und das α-Homochelidonin, und zwar als typische Anfangsglieder mit fast rein narkotischer Wirkung; und in die Codeingruppe das Sanguinarin, welches in derselben mit dem Hydrocotarnin den Wirkungen nach die grösste Aehnlichkeit zu haben scheint.[2]) Ausserdem sind als weitere Glieder hier einzufügen das Laudanin[3]) und auch das Hydrastin, dessen nahe chemische Beziehungen zum Narkotin vor Kurzem

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XVII. Bd. 1883.
2) Siehe Falck, Diss. Marburg 1872.
3) Dose, Dissert. Kiel 1890.

n Freund und Will[1]) und von E. Schmidt[2]) festgestellt worden ıd. Nach Falk's pharmakologischen Untersuchungen[3]) bewirkt sselbe an Fröschen: Reflextetanus, motorische Lähmung; Narkose r motorischen Herzganglien, Aufhebung des Muscarinstillstandes; arre und Unerregbarkeit der direct betroffenen Muskeln; — an ıugethieren: motorische Paralyse, Reflexsteigerung, Tetanus; Reizung ıd Lähmung des vasomotorischen Centrums.

Das β-Homochelidonin nimmt eine besondere Stellung ein, die ırch die rein narkotische, lähmende Wirkung am Frosch, die Erguug epileptiformer Krämpfe ohne Reflexsteigerung am Säugethier ıarakterisirt ist. Wie schon oben erwähnt, gleicht es darin sehr :m Protopin und offenbar auch dem Cryptopin[4]), welches ebenfalls

1) Ber. der deutsch. chem. Ges. XIX. 2707 und XX. 88.

2) Arch. d. Pharmacie 1886. S. 974; Mittheilungen aus dem pharm. Inst. arburg 1890 u. 1891.

3) Virchow's Arch. 119. Bd. S. 399. 1890. — Eine der Reflexsteigerung rangehende Hirnnarkose habe ich auch bei sehr schwacher Vergiftung an öschen ebensowenig wie Falk wahrnehmen können; erst wenn die Steigerung r Reflexe schon eine Zeit lang besteht, macht sich eine Art von Betäubung ltend: der Frosch bleibt mit angezogenen Beinen unbeweglich in der Rückenge, bis eine Berührung oder Erschütterung eine plötzliche kurze Streckung der interbeine auslöst und nun das gleichsam aufgeschreckte Thier veranlasst, sich ıgsam umzukehren. Es bleibt dann wieder völlig ruhig mit gesenktem Kopf ıd geschlossenen Augen sitzen, bis ein neuer Anstoss einen Streckkrampf herrruft. — Die von Falk abweichende Angabe Marfori's (Arch. f. exp. Path. u. ıarm. XXVII. Bd. S. 166), dass Hydrastin die Pulsverlangsamung beim Frosch rch Vagusreizung bewirke, habe ich nicht bestätigen können. — Die Aufhebung er Verhinderung des Muscarinstillstandes kommt nach meinen Beobachtungen nz so wie durch Sanguinarin (s. oben) zu Stande, beruht also nicht auf Lähung der Hemmungsapparate. Ein Versuch mag als Beleg hier folgen:

Rana temporaria ♂. Herz freigelegt.

	Pulse in 1 Min.	
ı. 30—35 m	36	6 mg Hydrastin mur. (3 Proc.) in den Bauchlymphsack.
40	32	
41	—	1 Tropfen 1 proc. Muscarinlösg. neben das Herz gebracht.
44	28	Diastole verlängert. Systole kräftig. Reflextetanus.
46	5	Typische Form des Muscarinpulses. Fortwährend tetanische Stösse.
47	3—4	
50	3—4	Alle 13—18 Sec. (in unregelmässigen Intervallen) eine Systole.
53	3—4	Desgl. Kein completer Stillstand.
54	—	Eine Spur Atropin auf das Herz.
55	11	
56	15—16	
ı. — m.	13—14	Versuch abgebrochen.

4) Munk, Diss. Berlin 1873 und Sippell, Diss. Marburg 1874; beide

an Säugethieren Unruhe, Zittern, periodisch wiederkehrende Krämpfe ohne Steigerung der Reflexe, an Fröschen Narkose und motorische Lähmung, sowie Paralyse der automatischen Herzganglien bewirkt. Auch die örtliche Anästhesie und die Muskellähmung fehlen nicht, wie mich eigene Versuche (ebenfalls mit einem Originalpräparat von Hesse angestellt) gelehrt haben.

An Fröschen bewirken die Gifte dieser Gruppe keine Spur von Krämpfen, wohl aber an Säugethieren; das Gleiche findet bekanntlich auch bei der Camphervergiftung statt. Nun wird allgemein, im Anschluss an Wiedemann [1]), angenommen, dass beim Frosch die Campherkrämpfe nur verdeckt oder vielmehr verhindert seien durch frühzeitige Lähmung der motorischen Nervenendigungen und des Rückenmarks. Ich habe mich indess davon nicht überzeugen können: bringt man einem Frosch Campheröl in den Magen, so beginnt die Wirkung mit typischer Narkose des Hirns und der Medulla oblongata (Apathie, Ertragen der Rückenlage etc.), welcher erst nach längerer Zeit die Lähmung des Rückenmarks und noch viel später die der motorischen Nervenendigungen folgt; Krämpfe habe ich in keinem Stadium der Vergiftung, weder bei Sommer- noch bei Winterfröschen gesehen. Auch nach Application von Campherdämpfen oder von Campheröl auf das blossgelegte Hirn und verlängerte Mark des Frosches konnte ich nie eine Spur motorischer Reizung beobachten. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Vergiftung mit Campherol [2]) und mit Monobromcampher [3]), der am Säugethier epileptiforme Krämpfe, am Frosch nur Narkose und Abnahme der Reflexerregbarkeit ohne motorische Lähmung bewirkt. Nach alledem liegt der Schluss sehr nahe, dass die Gifte sowohl der Campher-, wie die der Protopingruppe bei Säugethieren motorische Centren erregen, die beim Frosch nur rudimentär oder gar nicht entwickelt sind; am ebesten wird man dabei an Centren der Hirnrinde zu denken haben.

In systematischer Hinsicht ergiebt nun die vorliegende Untersuchung, dass die pharmakologisch jetzt genauer bekannten Papaveraceenalkaloide einschliesslich des nahe verwandten Hydrastins sich nicht in die beiden von v. Schröder aufgestellten Hauptgruppen der Opiumbasen einordnen lassen, sondern dass nunmehr mindestens drei solcher Gruppen aufgestellt werden müssen, und zwar:

1. die Morphingruppe:
   Chelidonin
   α-Homochelidonin
   Morphin.

Autoren haben mit den von Hesse selbst dargestellten Präparaten gearbeitet und kommen im Wesentlichen zu gleichen Resultaten. Dass Munk's Deutung der Krämpfe als Folge der Erstickung unrichtig ist, hat schon v. Schröder hervorgehoben.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. VI. Bd. S. 230.

2) Pellacani, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XVII. Bd. S. 373. 1883.

3) Peters, Dissert. Dorpat 1880.

2. die Codeingruppe:
   Papaverin
   Codein
   Laudanosin
   Narkotin
   Hydrocotarnin
   Sanguinarin
   Thebain
   Laudanin
   Hydrastin.
3. die Protopingruppe:
   Protopin
   β-Homochelidonin
   Cryptopin.

Die in ihren Wirkungen hiervon völlig abweichenden Basen, wie das Chelerythrin und das Oxydimorphin [1]), sowie das noch zu wenig untersuchte Thebenin, Thebaicin u. a. m., sind dabei ausser Betracht gelassen.

In praktischer Richtung dürfte von den hier untersuchten Körpern das Chelidonin sich zu Versuchen am Menschen eignen; es wäre möglich, dass es sich als brauchbares und relativ ungefährliches Analgeticum, insbesondere vielleicht bei Magen- und Darmschmerzen, erwiese.

Marburg, Februar 1892.

---

1) Vgl. Diedrich, Diss. Göttingen 1883.

XXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Leipzig.

Untersuchungen über die Wirkungen der Veratrumalkaloide.[1])

II. Ueber die Wirkungen des Protoveratrins.

Von

Dr. med. Thomas Watts Eden.

(Mit Tafel IV.)

Der wirksame Bestandtheil der weissen Nieswurz (Veratrum album L. Liliaceae-Melanthaceae) ist bis in die neueste Zeit ziemlich allgemein für identisch mit dem Veratrin der Sabadillsamen angesehen worden. Es war indessen den Forschern, welche sich in neuerer Zeit mit der chemischen Untersuchung von Rhizoma Veratri albi eingehender beschäftigt hatten (Dragendorff[2]), Tobien[3]), Wright und Luff[4])), nicht gelungen, aus der Droge das leicht zu erkennende Veratrin darzustellen. Das von Simon[5]) entdeckte und von späteren Autoren genauer untersuchte krystallinische, aber verhältnissmässig wenig giftige Jervin konnte nicht wohl als der Träger der heftigen Giftwirkungen der weissen Nieswurz angesehen werden. Die amorphen, einigermaassen dem Veratrin ähnelnden Körper endlich, welche Tobien (l. c.) und Wright und Luff (l. c.) neben dem Jervin in der Droge aufgefunden und als Veratroidin, resp. Veratralbin bezeichnet hatten, waren nicht so beschaffen, dass man sie als chemische Individuen anerkennen durfte.

Nachdem bei einer erneuten gründlichen chemischen Untersuchung von Rhizoma Veratri im Leipziger pharmakologischen Institut durch G. Salzberger[6]) zunächst festgestellt worden war, dass auch zwei andere, von Wright und Luff zuerst beobachtete Alkaloide: Rubi-

---

1) Vgl. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXIII. Bd. S. 36. 1887.
2) Beiträge zur gerichtlichen Chemie. 1872. S. 50.
3) Inaug.-Dissert. Dorpat 1877.
4) Journ. of chem. Soc. 1879.
5) Poggendorf's Annal. LXI. Bd. S. 569.
6) Arch. der Pharmacie. 1890.

jervin und Pseudojervin keinen Antheil an der giftigen Wirkung der Droge haben, ist es G. Salzberger schliesslich gelungen, das Hauptalkaloid der fraglichen Giftpflanze in Gestalt einer gut krystallisirbaren, enorm giftigen Base zu isoliren, welche er Protoveratrin nannte, und für deren Zusammensetzung er auf Grund von Analysen der freien Base und ihrer Metalldoppelsalze die Formel $C_{32}H_{51}NO_{11}$ feststellen konnte. Bezüglich der näheren chemischen Eigenschaften des neuen Körpers muss auf das Original der Abhandlung G. Salzberger's verwiesen werden.

Ich habe mich auf Anregung des Herrn Professor R. Boehm der Aufgabe unterzogen, im Leipziger pharmakologischen Institut die genauere pharmakologische Untersuchung des Protoveratrins auszuarbeiten. Dem Berichte über die gewonnenen Resultate ist die Bemerkung vorauszuschicken, dass alle Versuche mit dem chemisch reinen, analysirten Alkaloid angestellt worden sind. Da sich dasselbe in den wässerigen Lösungen seiner Salze unter Abspaltung von Isobuttersäure ziemlich rasch zersetzt, so wurden jeden Tag nach Bedarf frische Lösungen in kleinen Mengen durch Auflösen der Krystalle in möglichst verdünnter Schwefelsäure oder Milchsäure hergestellt.

Bezüglich der älteren Literatur über die Wirkungen der weissen Nieswurz kann auf die Sammelwerke und Handbücher verwiesen werden.

Allgemeines Wirkungsbild bei Fröschen.

Die hier, wie bei allen späteren Versuchsreihen täglich frisch hergestellten, gewöhnlich $^1/_{10}$ proc. Protoveratrinlösungen (milchsaures oder schwefelsaures Salz) wurden in bekannter Weise in den Bauchlymphsack injicirt.

An Rana esculenta und R. temporaria angestellte Versuche liessen keine Verschiedenheit in der Empfänglichkeit der beiden Froschspecies für das Gift erkennen.

Die Grenzdosis, welche bei Fröschen noch unverkennbare Wirkungen hervorruft, beläuft sich auf 0,05 mg, die kleinste letale Dosis auf 0,2 mg.

Das erste sichtbare Symptom der Wirkung ist stets eine Veränderung der Athembewegungen, welche 5—10 Minuten nach der Vergiftung durch immer längere Pausen unterbrochen werden und nach einiger Zeit ganz aufhören. Gleichzeitig sieht man das Thier häufig den Mund weit öffnen, mit den vorderen Extremitäten die Zunge abwischen, und bisweilen unter krampfhaften Zusammenziehungen der seitlichen Bauchmuskeln Würg- und Brechbewegungen

auftreten. Letztere Erscheinungen können noch einige Zeit andauern, nachdem die Athmung bereits aufgehört hat.

Nicht immer, aber häufig ist in diesem frühen Stadium der Vergiftung die Hautsecretion vermehrt, so dass das Thier wie mit Seifenschaum bedeckt aussieht. Im späteren Verlauf ist die Haut im Gegentheil auffallend trocken.

Etwa eine halbe Stunde nach der Vergiftung gesellen sich zu den bisher beschriebenen Erscheinungen Störungen der Motilität hinzu. Spontane Bewegungen unterbleiben, der Kopf des Frosches sinkt auf die Tischplatte herab, und das Thier vermag die Extremitäten nicht mehr in der normalen, flectirten Stellung zu erhalten. Schwächere Reize werden nicht, stärkere durch zwar kraftvolle, aber schon sehr bald mangelhaft coordinirte Sprungbewegungen beantwortet. Nach Ablauf der ersten Stunde hat die Wirkung in der Regel den Grad erreicht, dass das auf den Rücken gelegte Thier bewegungslos verharrt. Schwächere Reize verursachen jetzt von Zeit zu Zeit eine schwache Bewegung der Kehlmuskeln, stärkere auch jetzt noch stärkere Reflexbewegungen in allen Gliedern, die aber bei rascher aufeinanderfolgender Wiederholung der Reizung sich alsbald erschöpfen und dann erst nach Ruhepausen von 10—15 Minuten wieder hervorgerufen werden können.

Im weiteren Verlaufe der Vergiftung, welche gewöhnlich erst nach 24 Stunden zum Tode führt, können Remissionen vorkommen, insofern, als bisweilen plötzlich wieder für kurze Zeit kräftige spontane und reflectorische Bewegungen wahrzunehmen sind. Ausnahmsweise traten infolge mechanischer Reize tetanische Streckungen der hinteren Extremitäten auf, in mehr als der Hälfte aller Versuche (9:15) wurden fibrilläre Zuckungen beobachtet, welche sich aber gewöhnlich nicht spontan einstellten, sondern an reflectorische Bewegungen anschlossen und nach kurzer Dauer wieder sistirten. Am häufigsten betrafen sie die Muskeln der Hinterextremitäten, anscheinend spontan erfolgten sie mehrmals in den seitlichen Bauchmuskeln, einmal in den Muskeln der Beine infolge eines Reizes, der keine Reflexbewegung hervorgerufen hatte. Der geschilderte, für eben tödtlich wirkende Dosen zutreffende Zustand dauert an, bis nach ca. 24 Stunden mit dem Stillstand des Herzens der Tod eintritt.

Kleinere Giftmengen bewirken das gleiche Symptomenbild und auf der Höhe der Wirkung ähnliche Remissionen, wie sie soeben geschildert worden sind. Die Erholung beginnt mit dem Wiedereintritt der Athembewegungen, die indessen zwei bis drei Tage lang schwach und unregelmässig bleiben können. Die Reflexthätigkeit bessert sich

rasch, wenn sie auch während der ersten Tage auffallend leicht durch wiederholte Reizungen erschöpft wird. Kräftige Willkürbewegungen kehren gewöhnlich nicht vor dem vierten Tage zurück. Die Wirkung grösserer Dosen unterscheidet sich nur darin von derjenigen der tödtlichen Grenzdosis, dass der Verlauf ein rascherer ist und infolge früheren Herzstillstandes der Tod schon nach zwei Stunden erfolgen kann.

Versuchsbeispiel.

Versuch Nr. X. Männlicher Frosch von 112,0 g Körpergewicht; 0,3 mg Protoveratrin in den Bauchlymphsack injicirt.

Nach 10 Minuten. Athembewegungen schwach und durch Pausen unterbrochen; Hautsecretion stark vermehrt.

Nach 15 Minuten. Das Thier wischt sich von Zeit zu Zeit mit den vorderen Extremitäten die Nase ab und öffnet dann weit das Maul; zeitweilige Schlingbewegungen; die Athmung hat noch nicht ganz aufgehört.

Nach 25 Minuten. Auf den Rücken gelegt, dreht sich der Frosch erst um, wenn er gereizt wird. Die Reflexaction wird schon durch zweimalige Reizung (Kneifen der Zehen) erschöpft.

Nach 35 Minuten. Das Thier vermag sich aus der Rückenlage nicht mehr umzudrehen und macht hierbei nur noch einige schwache Bewegungen der Beine.

Nach 40 Minuten. Die Athmung hat ganz aufgehört; keine Reflexe mehr; Haut trocken.

1 Stunde 40 Minuten. Derselbe Zustand.

2 Stunden 40 Minuten. Das Thier ist in der letzten Stunde nicht berührt worden. Kneifen der Zehen bewirkt jetzt krampfhafte Reflexbewegungen, auf welche in den hinteren Extremitäten fibrilläre Zuckungen folgen. Keine Athmung.

Nach 5 Stunden. Reflexe treten prompt ein, sind aber sehr bald erschöpft.

Nach 7 Stunden. Reflexthätigkeit entschieden besser; Erschöpfung erfolgt weniger rasch. Die Bewegungen sind von fibrillären Zuckungen gefolgt. Athembewegungen treten nur reflectorisch, nicht spontan auf.

Nach 24 Stunden. Zustand wenig verändert.

Nach 26 Stunden. Es wird eine spontan auftretende, nur wenige Secunden dauernde tetanische Streckung der hinteren Extremitäten beobachtet, wiederum von fibrillären Zuckungen gefolgt. Dieselbe Erscheinung wiederholt sich in den folgenden 3 Stunden noch mehrmals.

Nach 36 Stunden. Tod. Herzstillstand.

Tabellarische Uebersicht der Versuchsergebnisse.

Versuchsziffer.	Dosis.	Wirkung.	Bemerkungen.
1.	0,0001	Erholung am 6. Tage	—
2.	0,0002	Tod nach 36 Stunden	—
4.	0,0004	Tod nach 18 Stunden	Schwacher Tetanus.
5.	0,0006	Tod nach 7 Stunden	—

Versuchs-ziffer.	Dosis.	Wirkung.	Bemerkungen.
6.	0,00005	Erholung nach 24 Std.	Paralyse nicht vollständig.
7.	0,001	Tod nach 18 Stunden	Deutliche Remissionen.
8.	0,000075	Erholung nach 18 Std.	—
9.	0,0008	Tod nach 24 Stunden	—
10.	0,00015	Tod am 2. Tage	Leichter Tetanus.
11.	0,00005	Erholung nach 18 Std.	Zeitweil. complete Paralyse.
12.	0,0005	Tod nach 2 Stunden	—
135.	0,0002	Tod nach 5 Tagen	Rana temporaria.
137.	0,001	Tod nach 5 Stunden	Rana temporaria.

Allgemeines Wirkungsbild bei Säugethieren.

Das Protoveratrin wirkt auf Säugethiere, insbesondere auf Kaninchen sehr viel energischer als auf Frösche. Die kleinste letale Dose pro 1 Kilo Körpergewicht beträgt, subcutan injicirt, beim Kaninchen 0,11 mg, also ungefähr $^1/_{16}$ der für Frösche ermittelten tödtlichen Grenzdosis. Nach intravenöser Injection ist die Wirkung des Giftes eine noch viel heftigere. In einem Versuche starb ein Kaninchen von 1,3 Kilo nach 5 Minuten infolge der Einspritzung von 0,05 mg in die Jugularvene. Dosen von 0,5 mg wirkten (subcutan) bei ausgewachsenen Katzen und kleineren Hunden tödtlich. Mäuse gingen 4—5 Min. nach subcutaner Injection von 0,005 mg zu Grunde.

a) Kaninchen. Symptome und Verlauf der Vergiftung gestalten sich beim Kaninchen folgendermaassen: 5—10 Minuten nach der subcutanen Injection der kleineren (0,1—0,2 mg), schon 1—2 Minuten nach derjenigen grösserer (0,5 mg und mehr) Dosen beginnen Kau- und Leckbewegungen, verursacht durch vermehrte Secretion von Speichel, welcher auch sehr bald in allmählich zunehmender Menge aus dem Maule abfliesst. Kaum einige Minuten später gesellen sich zum Speichelfluss die höchst charakteristischen Störungen der Athmung, damit beginnend, dass die Zahl der Athemzüge, in der Regel ganz plötzlich, von 120—150 pro Minute auf ungefähr die Hälfte sinkt. Zugleich wird die Athmung unregelmässig und nimmt den Charakter einer inspiratorischen Dyspnoe an. Langgezogene, aufs äusserste erschwerte und mit Betheiligung aller Inspirationshülfsmuskeln, Aufsperren des Maules, Vor- und in die Höhestrecken des Kopfes vollzogene Inspirationen sind von kurzen Exspirationen gefolgt. Nach vollendeter Exspiration treten respiratorische Pausen (Stillstände) auf, die mit der Zunahme der Dyspnoe immer länger werden und die Dauer von 30 Secunden erreichen können. Während derselben ist am Respirationsapparat und seinen Hülfsmuskeln nicht die geringste

Bewegung wahrzunehmen. Auf eine solche Pause folgt immer eine Inspiration. Bei der Vergiftung mit grossen Dosen können sich an diese Dyspnoe unmittelbar heftige Krämpfe anschliessen, die in einigen Minuten zum Tode führen, für gewöhnlich aber treten nach Vergiftung mit 0,1—0,2 mg die beschriebenen Störungen der Athmung in Paroxysmen auf, von einander durch verschieden lange Zeitintervalle getrennt, in welchen die Dyspnoe einer regelmässigen, gewöhnlich mässig beschleunigten Respiration gewichen ist. Zahl, Dauer und Heftigkeit dieser dyspnoischen oder asthmatischen Anfälle variiren nach der Dosis und offenbar auch nach der Individualität des Versuchsthieres. Beispielsweise sei Experiment Nr. 2 angeführt, in welchem (Vergiftung mit 0,2 mg) während 2 Stunden 9 Paroxysmen von Dyspnoe notirt wurden.

Im Ganzen können diese Störungen der Athmung als ein ebenso constantes wie charakteristisches Symptom der Protoveratrinvergiftung beim Kaninchen bezeichnet werden. In einem einzigen Versuche (Nr. 52. Dosis 0,15 mg) wurde eine Abweichung von der Regel beobachtet, die der Erwähnung werth erscheint. Nach der Injection des Giftes trat bei noch normaler Athmung nach einigen Kaubewegungen ein kurzer Krampfanfall auf, wobei sich der Rücken des Thieres bogenförmig krümmte und die Bauchmuskeln sich krampfhaft contrahirten. Unmittelbar nach diesen nur wenige Secunden dauernden Krämpfen stellte sich eine enorm beschleunigte und zugleich mühsame Athmung ein, so dass das ganze Thier durch die Athembewegungen beständig hin- und hergeschüttelt wurde. Nach zwei Minuten war Alles vorüber, und das Kaninchen athmete wieder normal. Auch in diesem Experiment wiederholte sich der mit dem kurzen Krampf einsetzende Anfall mehrmals.

Am Beginne der oben geschilderten Störungen der Athmung ist die Motilität der Thiere noch ganz intact. Je mehr aber jene an Intensität zunehmen, um so mehr entwickelt sich auch eine Schwäche der willkürlichen Muskeln, die sich bis zur völligen Paralyse steigern kann. Zuerst äussert sich die Abnahme der Kraft in den Nackenmuskeln: der Kopf des Thieres sinkt auf den Boden herab; allmählich werden auch die vorderen und hinteren Extremitäten ergriffen, und endlich fällt der Körper auf die Seite. Wenn auch das Thier auf mechanische Reize hin sich vorübergehend noch auf kurze Zeit aufzurichten vermag, so macht es doch keine willkürlichen Bewegungen mehr. Salivation und Dyspnoe haben zu dieser Zeit gewöhnlich aufgehört, und die Pulszahl ist auf 40—50 pro Minute gesunken. In diesem Zustande verbleiben die Thiere oft noch viele Stunden, ehe der Tod eintritt, sei es durch Herzstillstand, oder durch allmähliches Erlöschen der Respiration.

Zweimal war das Gift nicht unter die Haut, sondern in die Jugularvene injicirt worden. Zur Illustration der enormen Wirksamkeit seien diese Versuche ausführlich mitgetheilt.

Exp. Nr. 33. Einem Kaninchen von 1,3 Kilo Körpergewicht werden 0,05 mg Protoveratrin. lactic., in 1 ccm Wasser gelöst, in die Jugularvene injicirt. Schon innerhalb der ersten Minute stellt sich heftige Dyspnoe mit langen Athempausen und grosser allgemeiner Unruhe ein. In der zweiten Minute verfällt das inzwischen rasch losgebundene Kaninchen unter wiederholtem Schreien in allgemeine Krämpfe. Nachdem diese vorüber waren, konnte keine Herzthätigkeit mehr am Thorax gefühlt werden. Es erfolgten noch einige schwache Athemzüge, und 5 Minuten nach der Injection des Giftes war das Thier todt. An dem sofort blossgelegten Herzen arbeiteten die Vorhöfe noch lebhaft; die Ventrikel befanden sich bei mässiger Ausdehnung in completem Stillstand. Die während der Krämpfe ad maximum erweiterten Pupillen contrahirten sich im Momente des Todes.

Exp. Nr. 34. Ein Kaninchen von 0,9 Kilo Körpergewicht erhielt 0,01 mg Protoveratrinum lacticum, in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst, in die Jugularvene injicirt. Sofort nachdem das Thier nach vollendeter Injection vom Operationstische in den Käfig zurückgebracht worden war, begann auch hier die heftigste Dyspnoe, Kaubewegungen und Salivation. Die Dyspnoe zeigte in diesem Falle keine Remissionen. Die motorische Schwäche war bald so allgemein, dass das Thier auf die Seite fiel. Zugleich zeigten sich fibrilläre Zuckungen in den Beinen, in den Augenlidern und Nystagmus. Der Cornealreflex blieb erhalten. Die Pulszahl sank auf 40, die Zahl der Athemzüge auf 14 in der Minute. Die Weite der Pupille wechselte. Nach 35 Minuten begann die Erholung, indem das auf der Seite liegende Thier sich plötzlich aufrichtete. Nach 6 Stunden war die Dyspnoe ganz verschwunden, und das Thier blieb gesund.

Wenn auch Convulsionen nicht zu den ganz constanten Symptomen der Protoveratrinvergiftung bei Kaninchen gehören, so treten sie doch so häufig und dann in so charakteristischer Form auf, dass sie eine genauere Beschreibung verdienen. Man beobachtet sie am häufigsten, wenn die Vergiftung nach Anwendung grösserer Dosen einen rasch tödtlichen Verlauf nimmt, selten, wenn der Tod erst nach einem längeren paralytischen Stadium eintritt. Sie beginnen erst, wenn die Dyspnoe ihren Höhepunkt erreicht und gewöhnlich auch paretische Erscheinungen sich entwickelt haben.

Wenn auch der durch die Dyspnoe bedingten mangelhaften Blutlüftung ein Antheil an dem Zustandekommen der Krämpfe nicht wohl gänzlich abgesprochen werden kann, so sind die Convulsionen doch von gewöhnlichen asphyktischen Krämpfen sicher verschieden. Sie beginnen damit, dass das Thier im Verlaufe eines asthmatischen Anfalls sich plötzlich auf den vorderen Extremitäten hoch aufrichtet. Der Kopf, anfangs weit nach vorn gestreckt, wird mehr und mehr in

den Nacken nach hinten gezogen, und mit einem plötzlichen, gewaltigen Ruck überschlägt sich dann das Thier, oft in hohem Bogen, den Kopf voran, nach hinten und kommt dann auf die Seite zu liegen. Nun beginnen allgemeine tetanische Streckkrämpfe, und nicht selten endet das Leben in diesem ersten Krampfparoxysmus. Es können sich aber solche Anfälle nach zwischenliegenden kurzen Remissionen mehrmals wiederholen und auch dann den Charakter exquisiter Rollkrämpfe darbieten, indem sich das Thier entweder wiederholt von vorn nach hinten überschlägt, oder, auf der Seite liegend, immer mit stark in den Nacken gezogenem Kopfe und weit geöffnetem Maule im Kreise herumgeschleudert wird. Ein langer tetanischer Streckkrampf reiht sich auch an die wiederholten Rollkrämpfe an und macht dem Leben ein Ende. Es liegt nahe, diese eigenthümliche Form der Krämpfe mit einer Wirkung des Giftes auf die Centra des Kleinhirns in Zusammenhang zu bringen.

Im Anhang an die vorstehende Schilderung des allgemeinen Wirkungsbildes folgen noch einige Notizen über einzelne Symptome.

Es ist bekannt, dass das Pulver der Nieswurz eine sehr starke Wirkung auf die Nasenschleimhaut ausübt. Bringt man ein winziges Stäubchen von Protoveratrin in die Nase eines Kaninchens, so erfolgt heftiges Niesen, das sich wohl 40 mal wiederholt. Dagegen verursacht eine Quantität von Protoveratrinlösung, gross genug, um nach subcutaner Injection alle Erscheinungen einer starken Vergiftung hervorzurufen, bei localer Application auf die Nasenschleimhaut weder Niesen, noch sonst eine wahrnehmbare Wirkung.

Die Körpertemperatur ist in den späteren Stadien der Protoveratrinwirkung sehr stark herabgesetzt. Näheres hierüber wird in einem späteren Abschnitt mitgetheilt.

Eine constante Veränderung der Pupillen ist während des Lebens nicht zu beobachten. Kurz nach dem Tode findet man sie stets ad maximum contrahirt.

Zucker trat im Harn der Thiere in beträchtlicher Menge mehrmals bei schwerer, tödtlicher Vergiftung auf. Die Bemühungen, Glykosurie durch allmähliche Vergiftung mit kleinen Dosen hervorzubringen und die Bedingungen ihres Zustandekommens zu ermitteln, waren erfolglos, da bei schwacher Vergiftung kein Zucker im Harn erschien.

Die Herzthätigkeit wird im Verlaufe der Vergiftung sehr stark verlangsamt und geschwächt. Nach dem Tode wurden das Herz, sowie auch die grossen Venen der Brust- und Bauchhöhle stark ausgedehnt angetroffen.

b) Hunde und Katzen. Wie beim Kaninchen die Dyspnoe, so beherrscht bei Hunden und Katzen das Erbrechen das erste Stadium der Vergiftung. Die auch bei diesen Thieren entschieden vorhandenen Respirationsstörungen werden durch die continuirlich sich wiederholenden Brechacte verdeckt und modificirt. Wenn im späteren Verlaufe das Erbrechen aufgehört hat, tritt extreme Muskelschwäche und bei Hunden Ataxie der Bewegungen auf.

Zur näheren Illustration der Wirkung beim Hunde dient nachstehendes Versuchsbeispiel.

Exp. Nr. 58. Ein kleiner Hund von 5,5 Kilo Körpergewicht erhielt in drei subcutanen Injectionen von 0,05, 0,1 und 0,2 mg die Gesammtmenge von 0,35 mg Protoveratrin. Die erste Wirkung zeigte sich 5 Minuten nach der zweiten Injection und bestand in wiederholten Leck- und Schlingbewegungen. Eine halbe Stunde später war der Puls von 162 auf 106 pro Minute verlangsamt, sonst aber nichts Abnormes wahrzunehmen. 5 Minuten nach der dritten Injection trat wiederholte Defäcation, von etwas Tenesmus gefolgt, auf. 10 Minuten nach der Einverleibung der dritten Dosis begann das Erbrechen, das mit kurzen Unterbrechungen 45 Minuten andauerte. Durch die äusserst heftigen Würgbewegungen wurde zuerst Mageninhalt, später schaumiger Schleim, zuletzt eine klare, gallig gefärbte Flüssigkeit entleert. Als später etwas längere Pausen zwischen den Brechacten auftraten, war jedesmal nach dem Erbrechen die Athmung zunächst ausserordentlich frequent (200—240 pro Minute); das Thier verhielt sich wie bei der bekannten Wärmedyspnoe. Dann schloss sich an eine langgezogene Exspiration ein oft 20—30 Secunden dauernder Athmungsstillstand und an diesen verlangsamte und dyspnoische Athmung (12—15 Athemzüge in der Minute) mit Vorwiegen der Exspiration an, bis wieder von Neuem Erbrechen erfolgte und nach demselben das eben beschriebene Verhalten sich wiederholte. 1 1/2 Stunden nach der dritten Injection hörte das Erbrechen ganz auf. Die Athmung war nun auf 24 Athemzüge in der Minute verlangsamt, dyspnoisch, mit forcirter Exspiration. Grosse Muskelschwäche, mit Ataxie verbunden, hatte sich ausgebildet. Das Thier lag meistens auf der Seite, ohne den Kopf zu erheben. Gereizt, richtete es sich unbeholfen auf und versuchte zu gehen. Besonders schwach waren die vorderen Extremitäten. Bis zum nächsten Tage trat allmählich Erholung ein.

Das Symptomenbild bei der Katze war im Wesentlichen das gleiche. Bei beiden Thieren ist die Salivation viel stärker als beim Kaninchen, besonders im Stadium der häufigen Brechbewegungen, entwickelt. Auch vermehrte Secretion der Nasenschleimhaut wurde gelegentlich beobachtet. Dreimal enthielt das Erbrochene Blut. Nach dem Nachlassen des Erbrechens stellte sich auch bei Katzen exspiratorische Dyspnoe mit langen Athempausen ein. Drei Katzen gingen unter heftigen Convulsionen, Rollkrämpfen und Tetanus zu Grunde;

in allen anderen Fällen erfolgte der Tod ohne Convulsionen. Das tödtliche Ende kann sich bis 16 Stunden nach der Vergiftung hinausziehen. Das Bewusstsein scheint bis zum Tode erhalten zu sein. Die Pupillen sind beim Hunde veränderlich, bei Katzen stets sehr eng. Post mortem konnten niemals pathologische Veränderungen der Schleimhaut des Magens und Darmcanals nachgewiesen werden. Nachstehende Tabelle giebt eine Uebersicht der Resultate der an Säugethieren angestellten Versuche.

Versuchsnummer	Versuchsthier	Dosis	Ausgang
1.	Kaninchen	0,1 mg	Tod in 25 Minuten
2.	»	0,2 »	» » 10 Stunden
3.	»	0,5 »	» » 25 Minuten
4.	Katze	0,5 »	» » 4 Stunden
5.	»	0,5 »	» » 10 »
6.	»	1,0 »	» » 3½ »
7.	Maus	0,05 mg	» » 3 Minuten
8.	»	0,025 mg	» » 2 »
9.	»	0,0005 mg	» » 5 »
10.	Hund (gross)	8,0 mg	» » 30 »
11.	Kaninchen	0,2 »	» » 10 Stunden
33.	»	0,05 (intravenös)	» » 5 Minuten
34.	»	0,01 »	Erholung
44.	»	0,1 »	Tod in 10 Stunden
52.	»	0,5 »	» » 10 »
54.	»	0,5 »	» » 10 »
61.	Hund	0,2 »	Erholung
58.	»	0,35 »	»
63.	Katze	0,1 »	»

Wirkung des Protoveratrins auf das Nervensystem und die Muskeln des Frosches.

Das auffallendste Symptom der Wirkung des Protoveratrins beim Frosche ist die allgemeine Lähmung. Früher oder später tritt der Zeitpunkt ein, wo bei gewöhnlich noch wohlerhaltener Herzthätigkeit das Thier gelähmt, die Reflexthätigkeit ganz oder nahezu ganz erloschen ist, und an den Muskeln sich häufig fibrilläre Zuckungen zeigen. Aber auch bei ganz gleicher Dosis schwanken in den einzelnen Versuchen die Zeiträume, innerhalb welcher sich diese Wirkungen zu ihrem Höhepunkte entwickeln, in weiten Grenzen.

Die nächste Aufgabe war nun, nachzuforschen, inwieweit die angegebenen Veränderungen durch centrale oder durch peripherische Wirkungen bedingt sind. In einer Reihe von 33 Versuchen wurde das Verhalten der Reflexe, der motorischen Nerven und der Muskeln

nach Vergiftung mit Dosen von 0,1—3,0 mg zunächst mit Hülfe der bekannten elementaren Methoden geprüft. Die Beobachtungsdauer erstreckte sich gewöhnlich auf die ersten 24 Stunden nach der Vergiftung. Es ergab sich zunächst im Allgemeinen, dass nach eingetretener Paralyse der Nervenmuskelapparat in sehr verschiedenem Zustande sich befinden kann. Er ist zuweilen noch von nahezu normaler, häufiger von herabgeminderter Erregbarkeit oder endlich total unerregbar.

Exp. Nr. 66. Ein Frosch erhielt 1 mg Protoveratrin. Nach 1 Stunde complete Paralyse. Kneifen und Betupfen mit Essigsäure bewirken keine Reflexe. Bei der Trennung des Rückenmarks mit der Scheere erfolgt Tetanus in beiden Beinen. Die blossgelegten Muskeln sind blass. Beide Plexus lumbares zeigen normale Erregbarkeit, die Nerven sind bei 300 mm, die Muskeln, direct gereizt, bei 100 mm R.-A. erregbar und bewahren diesen Grad der Erregbarkeit fast unvermindert 5 Stunden lang.

Exp. Nr. 72. Ein Frosch erhielt 1 mg Protoveratrin. Nach 1 Stunde Paralyse und Aufhebung der Reflexe. Bei der Durchtrennung des Rückenmarks erfolgt weder Tetanus, noch sonst eine Bewegung in den Extremitäten. Die Muskeln sind stark geröthet. Reizung der Nerven bei 100 mm R.-A. bewirkt nur links Contraction der Muskeln. Die Muskeln der linken hinteren Extremität sind für Einzelinductionsschläge unerregbar, für tetanisirende Reize anfangs zwar erregbar, aber rasch erschöpft. Die Muskeln des rechten Beines sind auch für die stärksten Reize unerregbar. Nach 2 Stunden war eine theilweise Erholung der Muskeln der rechten Seite eingetreten, insofern als directe tetanisirende Reize bei 50 mm R.-A. Contractionen auslösten. Die Nerven blieben unerregbar.

Exp. Nr. 90. Ein Frosch erhielt 1 mg Protoveratrin. Die Untersuchung fand nach 17 Stunden statt. Fast völlige Paralyse; zu Beginn der Prüfung werden noch schwache Reflexbewegungen erzielt. Herz leer, aber noch 12 mal pro Minute sich schwach contrahirend. Nerven ganz unerregbar. Muskeln beider hinteren Extremitäten roth und ganz unerregbar.

Die Befunde von ganz normalem Verhalten der Nerven- und Muskelerregbarkeit einerseits und vollständiger Aufhebung der Erregbarkeit andererseits sind beide selten. Am häufigsten trifft man den Zustand gemindeter Muskelerregbarkeit, wobei die ersten Reizungen zwar einen Erfolg haben, der auf unveränderte Muskelerregbarkeit schliessen lässt, die Wiederholung der Reizung aber eine rasche Erschöpfung der Muskelerregbarkeit herbeiführt. In solchen Fällen kann nach längeren, reizlosen Pausen gewöhnlich wieder eine Erholung der Muskelreizbarkeit constatirt werden; es genügen aber auch dann nur wenige Reize, um die Muskeln wieder ganz unerregbar zu machen. Dieses Verhalten entspricht in der That genau den schon früh zu beobachtenden Veränderungen der Reflexerregbarkeit.

Während immerhin der schliessliche Verlust der Erregbarkeit die Regel war, fanden sich bezüglich des Grades, bis zu welchem die Muskeln afficirt waren, grosse Schwankungen bei einem und demselben Thier, ja sogar in den Muskeln einer und derselben Extremität. Eine Muskelgruppe wurde z. B. ganz unerregbar gefunden, während in anderen noch Contractionen erfolgten, — oder die eine Muskelgruppe reagirte nur noch auf tetanisirende Reize, die andere schon auf einzelne Inductionsschläge.

Die Akme der Muskelwirkung zeigen diejenigen Muskeln, welche zugleich geröthet und unerregbar, gewöhnlich auch etwas rigider als normale Muskeln sind. Während sehr grosse Dosen, offenbar infolge des hier rascher erfolgenden Herzstillstandes, eher das Zustandekommen derjenigen Form der Vergiftung zu begünstigen scheinen, bei welcher die Muskelerregbarkeit erhalten bleibt, trat die zuletzt bezeichnete Akme der Muskelwirkung immer nur bei prolongirten Vergiftungen von mindestens 2—24 Stunden Dauer und mit Dosen von 0,1 bis höchstens 1,0 mg Protoveratrin auf.

Exp. Nr. 104. Ein durch 0,2 mg Proveratrin vergifteter Frosch zeigte nach 6 Stunden völlige Lähmung und fast vollständige Aufhebung der Reflexe. Das Thier blieb nun 24 Stunden lang unberührt. Nach Ablauf dieses Zeitraums war etwas Erholung eingetreten, insofern als nun wiederum Reflexe nach Hautreizen prompt eintraten. Es wurden nun in kurzen Intervallen so lange mässige Hautreize applicirt, bis die Reflexe anfingen schwach und unregelmässig zu werden. Dann wurde das Thier durch Decapitation getödtet und die Haut abgestreift. Das Herz schlug regelmässig. Die Muskeln waren stark geröthet und rigid. Bei directer Reizung der Muskeln erfolgten noch 1—2 Contractionen, dann aber waren die Muskeln auch für die stärksten Reize unerregbar. (Die mikroskopische Untersuchung der Muskeln ergab ausser starker Injection der Capillaren nichts Abnormes.)

Der vorstehende Versuch zeigt deutlich, wie sich infolge häufiger wiederholter Reizung die Akme der Muskelwirkung rasch entwickelt hatte. In einem anderen Versuche (Nr. 111), wo bezüglich der hinteren Extremitäten genau dasselbe Resultat wie in dem soeben mitgetheilten Versuche erhalten worden war, zeigten sich die Muskeln der vorderen Extremitäten, welche nicht gereizt worden waren, noch gut erregbar. Aus den bisher mitgetheilten Thatsachen kann zunächst kein anderer Schluss gezogen werden, als dass Protoveratrin direct auf die Muskelfaser einwirkt. Niemals wurde der Fall beobachtet, dass bei Aufhebung der indirecten Reizbarkeit vom Nerven aus die Muskeln für directe Reize ihre Erregbarkeit bewahrt hätten. Mehrere Experimente, wobei durch Unterbindung der Gefässe

die Blutzufuhr zu einem Theil der Musculatur abgeschnitten wurde, stützen die obige Schlussfolgerung.

Exp. Nr. 105. Die linke hintere Extremität eines Frosches wird durch sorgfältige Ligatur der Gefässe von der Blutcirculation ausgeschlossen. Am nächsten Tage verhielt sich die Reflexthätigkeit in beiden hinteren Extremitäten gleich und normal. Drei Stunden nach der Vergiftung mit 0,2 mg waren die Reflexe beiderseits noch prompt zu erzielen, aber nur auf der nicht unterbundenen Seite (rechts) von fibrillären Zuckungen gefolgt. Nach mehrmaliger Wiederholung der Reizung blieben die Reflexe beiderseits aus. Nun wurde das Thier durch Decapitation getödtet, wobei nur die Muskeln der nicht unterbundenen Seite tetanische Streckung zeigten. Das Herz schlug normal. Die Muskeln der nicht unterbundenen rechten Extremität verhielten sich in jeder Beziehung normal, die der unterbundenen (linken) Seite waren völlig unerregbar.

Abnahme resp. Aufhebung der Muskelerregbarkeit bei directer Reizung, fibrilläre Zuckungen und Vermehrung der Rigidität des Muskels und das Ausbleiben dieser Wirkungen in den vom Blutkreislauf ausgeschlossenen Gliedern sind diejenigen Befunde, welche zu der Annahme zwingen, dass bei der durch das Protoveratrin bewirkten allgemeinen Paralyse die directe Muskelwirkung eine wichtige Rolle spielt. Zugleich aber giebt es Thatsachen, die dafür sprechen, dass die Lähmung nicht allein durch die periphere Muskelwirkung bedingt sein kann.

1. Es kann complete Reflexparalyse bei erhaltener Muskelerregbarkeit vorhanden sein.

2. Auch in unterbundenen Extremitäten kann die Reflexthätigkeit durch wiederholte Reizung rasch erschöpft werden. Ausser der peripheren Muskelwirkung muss sonach das Protoveratrin auch noch eine paralysirende Wirkung auf das centrale Nervensystem — auf die peripheren sensibeln Nerven — oder auf beide Apparate ausüben.

Von der Wirkung auf die sensibeln Nerven wird in einem späteren Abschnitte die Rede sein; über die Beeinflussung der spinalen Reflexcentra durch das Gift geben nachstehende Daten Aufschluss. Frösche, deren Grosshirn mit möglichster Vermeidung von Blutverlust zerstört worden war, blieben 24 Stunden unberührt. Hierauf wurde in bekannter Weise [1]) die Blutzufuhr zu den hinteren Extremitäten durch Massenligatur abgeschnitten und das Verhalten der Reflexthätigkeit nach der Methode von Türck mit Hülfe 0,3 proc. Schwefelsäure vor und nach der Vergiftung ermittelt. Es ergab sich, dass auch dann, wenn das Protoveratrin weder zu den Muskeln, noch zu den sensibeln Nerven Zutritt hat, die Reflexthätigkeit durch eine

1) Vgl. Tillie, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXVII. Bd.

centrale Wirkung des Giftes bald geschwächt und schliesslich ganz aufgehoben wird. Ein Versuchsbeispiel mag zur näheren Illustration dienen.

Exp. Nr. 114. Frosch, in der oben geschilderten Weise präparirt.

4 h. 27 m.	Reflexzeit vor der Vergiftung:	4	Secunden
4 h. 35 m.	″	3	″
4 h. 40 m.	″	3	″

Vergiftung mit 0,2 mg Protoveratrin; kurz darauf einige Minuten lang spontane Bewegungen; nach dem Sistiren derselben

4 h. 55 m.	Reflexzeit	2	Sec.	
5 h. — m.	″	5	″	
5 h. 6 m.	″	5	″	
5 h. 14 m.	″	6	″	
5 h. 20 m.	″	7	″	
5 h. 28 m.	″	7	″	(Bewegung viel schwächer)
5 h. 35 m.	″	7	″	
5 h. 40 m.	″	6,5	″	
5 h. 45 m.	″	7	″	
5 h. 50 m.	″	8,5	″	(Das Bein wird nicht mehr aus der Säure gezogen; es erfolgt nur eine Zuckung am Fussgelenk.)
6 h. — m.	″	8	″	
6 h. 30 m.	″	9	″	
6 h. 40 m.	″	10	″	Ganz schwache Bewegungen der Zehen.
6 h. 45 m.	″	14	″	
6 h. 50 m.	Keine Spur von Reaction mehr.			

Mehrere solche Versuche ergaben übereinstimmende Resultate. Es erscheint bemerkenswerth, dass die Abnahme der Stärke der Reflexe sehr bald und in sehr prägnanter Weise zu beobachten ist, und dass in der allerersten Zeit nach der Vergiftung eine sehr rasch vorübergehende Steigerung der Reflexthätigkeit auftritt.

Durch die gleichzeitige Entwicklung der centralen und peripherischen Wirkung, durch die von uncontrolirbaren Umständen bedingte Präponderanz bald der einen, bald der anderen erklären sich die Verschiedenheiten und Schwankungen, welche das allgemeine Wirkungsbild der Protoveratrinvergiftung beim Frosche in den Einzelfällen darbieten kann.

Das Wesen der Muskelwirkung.

Nachdem festgestellt war, dass Protoveratrin ein Muskelgift ist, war weiter zu erforschen, in welcher Weise die verschiedenen Functionen des Muskels durch das Gift modificirt werden.

Zunächst wurden einige sehr einfache Versuche an isolirten Muskeln angestellt. Es wurden isolirte Muskeln mit sehr verdünnten Protoveratrinlösungen in Contact gebracht und ermittelt, wie sich hierbei die Erregbarkeit verhielt. Die Muskeln waren der Sartorius, Semimembranosus, Tibialis anticus und Gastrocnemius. Dünne Muskeln sind geeigneter, weil die Diffusion des Giftes an ihnen sich rascher vollzieht. Von den gleichnamigen Muskeln desselben Thieres kam der eine in 3/4 proc. Kochsalzlösung, der andere in eine solche, welche ausserdem 1 : 5000 Protoveratrin enthielt.

Exp. Nr. 80. 2 Sartorii. Anfangs sind beide Muskeln durch Inductionsschläge (50 mm R.-A.) gut reizbar. Der in der vergifteten Kochsalzlösung befindliche Muskel macht von Zeit zu Zeit spontan fibrilläre Zuckungen, während der andere sich ganz ruhig verhält. Schon nach 15 Minuten zeigte sich die Reizbarkeit des vergifteten Muskels entschieden herabgesetzt. Nach 45 Minuten war er zwar noch reizbar, wurde aber schon durch 20 Inductionsschläge erschöpft, ohne sich wieder zu erholen.

Exp. Nr. 79. Aehnliches Ergebniss wie bei Nr. 80. Diesmal traten während des ersten Stadiums der Wirkung jedesmal nach Reizung des vergifteten Muskels fibrilläre Zuckungen auf, in dem unvergifteten nicht.

Exp. Nr. 96. 2 Gastrocnemii im Zusammenhang mit den NN. ischiadici. Der eine Nerv wurde in vergiftete, der andere in reine Kochsalzlösung gebracht. Auch nach 16 Stunden zeigten beide Nerven und Muskeln keine Veränderung ihrer Reizbarkeit.

Auch durch diese Versuche wird die Annahme gestützt, dass das Protoveratrin die Muskelfasern direct lähmt.

Weiterhin wurden nun untersucht:

1. die Form der Muskelcurve;
2. die Verhältnisse der Ermüdung;
3. die Muskelelasticität;
4. das Verhalten der absoluten Muskelkraft.

Methodik. Die Versuche wurden entweder mit dem isolirten Nervmuskelpräparat (also bei unterbrochener Circulation), oder am ganzen Thier (bei erhaltener Circulation) ausgeführt. Im ersteren Falle befand sich der Nerv, über Platinelectroden gebrückt, in einer feuchten Kammer, im letzteren Falle war das Thier auf einem geeigneten Brettchen befestigt und der mit scrupulöser Vermeidung von Blutung frei präparirte Ischiadicus mittelst einer Fadenschlinge durch Hartgummi-Platinelectroden gezogen. Bei directer Muskelreizung wurde der Schlag durch die metallische Klemme, in welcher das mit dem Muskel verbundene Kniegelenk befestigt war, und einen mit dem unteren Ende des Muskels verbundenen Draht zugeleitet.

Als Myographion diente der im Ludwig'schen Laboratorium gebräuchliche, genauer von Tigerstedt — beschriebene kleine Apparat mit sehr leichtem Hebel und an einem dünnen Gummistreifen federnder Schreibspitze. Letztere verzeichnete die im Verhältnisse von 1:3 vergrösserten Verkürzungen des Muskels auf die berusste Trommel eines je nach Bedürfniss sehr schnell oder langsam rotirenden Balzar'schen Kymographions.

Als Reize dienten entweder Schliessungsinductionsschläge, oder kurzdauernde Inductionsströme, welche dem Präparate durch eine mit dem Kymographion verbundene Vorrichtung zugeführt werden konnten. Zu den Ermüdungsversuchen diente ein besonderer Unterbrechungsapparat, der es gestattete, alle Oeffnungsschläge abzublenden und dem Nerven resp. Muskel in regelmässiger Folge alle 2 Secunden einen Inductionsschliessungsschlag zuzuführen.

Form der Muskelcurve. Solange die Muskeln gut erregbar sind, zeigt auch die Gestalt der Muskelcurve keine sehr auffallende Abweichung von der Norm, einer der wesentlichen Punkte, in welchem sich die Wirkungen des Protoveratrins und Veratrins von einander unterscheiden. Niemals in einer verhältnissmässig grossen und unter mannigfaltig variirten Bedingungen angestellten Reihe von Versuchen zeigte sich jene bedeutende Verzögerung der Wiederausdehnung des contrahirten Muskels, welche für das Veratrin so charakteristisch ist.

In einigen Punkten liess sich indessen bei genauerer Vergleichung doch eine Verschiedenheit der Zuckungen des normalen und des mit Protoveratrin vergifteten Muskels nachweisen. Ein solcher Vergleich lässt sich natürlich einigermaassen einwurfsfrei nur bei solchen Versuchen bewerkstelligen, wo am ganzen Frosch mit intacter Circulation derselbe Muskel zuerst im nichtvergifteten und dann im vergifteten Zustande seine Zuckung auf den rotirenden Cylinder verzeichnet.

Zuvörderst sei bemerkt, dass die bei maximaler — sei es indirecter oder directer — Reizung erzielte Zuckungshöhe in der Regel in dem acuten Stadium der Protoveratrinvergiftung unverkennbar vergrössert und dabei zugleich das Stadium der latenten Reizung entschieden verlängert ist.

Um von den hierauf bezüglichen Angaben Einwürfe fern zu halten, muss hervorgehoben werden, dass die rotirende Trommel, welche durch einen von dem Uhrwerke des Kymographions getrennten Motor in schnelle Rotation versetzt wurde, durch eine an ihrer Axe befindliche Vorrichtung erst dann den Reiz für den Nerven oder Muskel auslöste, wenn ihre Umdrehungsgeschwindigkeit constant ge-

worden war und 1 Umdrehung der 500 mm umfassenden Peripherie in 1 Secunde betrug, so dass also 1 mm der Abscissenlänge 0,002 Secunden entsprach. Es war ferner bei der Auswerthung der Latenzzeit darauf Rücksicht zu nehmen, dass die Latenzzeit sehr wesentlich von der Zuckungshöhe abhängig ist, indem eine geringere Zuckungshöhe am normalen Muskel stets nach einer längeren Latenzperiode erfolgt, als eine höhere.[1]) Es durften also, um Aufschlüsse über die Beeinflussung der Latenzzeit durch das Protoveratrin zu erhalten, nicht etwa normale Zuckungen mit niedrigeren Zuckungen des vergifteten Muskels verglichen werden. Es ist dies auch nie geschehen. Man wird aber um so weniger die Verlängerung der Latenzzeit durch das Protoveratrin bezweifeln können, als in den zu Grunde liegenden Versuchen die nach der Vergiftung erzielten Zuckungen mit der verlängerten Latenzzeit durchweg etwas höher (um $^1/_5$—$^1/_8$) waren, als die normalen.

Nachstehend ist das Ergebniss einer Anzahl von Versuchen verzeichnet.

Versuchsziffer	Latenzzeit in Sec. vor der Vergiftung	Latenzzeit in Sec. nach der Vergiftung
56.	0,014	0,019
55.	0,015	0,016
61.	0,014	0,020
60.	0,013	0,015
58.	0,012	0,015

In ihrer Gestalt weicht die Zuckung des Protoveratrinmuskels ferner insofern etwas von derjenigen des unvergifteten Muskels ab, als der ansteigende Theil der Curve auf Kosten des absteigenden verlängert, die Zusammenziehung demnach gegenüber der Norm auf einen längeren Zeitraum ausgedehnt erscheint. Die Curve erreicht also ihr Maximum und ihren Wendepunkt später als eine normale Zuckung und kehrt rascher als eine solche zur Abscisse zurück.

Ermüdung. Es ist eine der frühesten und wohl auch die am meisten charakteristische Wirkung des Protoveratrins auf den Muskel, dass derselbe wiederholten Reizen gegenüber rascher ermüdet, als ein normaler. In der Regel coincidirt dieser Zustand rascher Ermüdbarkeit mit dem Momente, wo überhaupt äusserlich Anzeichen der Giftwirkung zu gewahren sind, obschon auch in diesem Punkte mancherlei Schwankungen vorkommen. So war in Exp. Nr. 47 ein mit 0,8 mg Protoveratrin vergifteter Frosch nach 20 Sec. complet

1) Vgl. hierüber besonders: R. Tigerstedt, Untersuchungen über die Latenzdauer der Muskelzuckung. Arch. d. Physiologie 1885. Supplementbd. S. 111.

gelähmt. Die Ermüdungscurve zeigte aber zu dieser Zeit noch keine Abweichung von der Norm — der Muskel (gastrocnemius) ermüdete nicht merklich rascher als ein normaler. In Exp. Nr. 48, nach Anwendung der gleichen Giftdosis und nach derselben Dauer der Wirkung, machte das Thier äusserlich nicht einmal den Eindruck, so stark vergiftet zu sein, wie das vorige, und doch trat hier eine sehr rasche Ermüdung des Muskels ein. Auch bei diesen Versuchen begegnet man demselben Verhalten, dass bald die centrale, bald die peripherische Wirkung sich rascher und intensiver entwickelt. Die Regel aber ist — und das war ja auch auf elementarerem Wege ermittelt worden —, dass die Muskeln unter dem Einfluss des Protoveratrins durch in regelmässigen Zeitintervallen (2 Sec.) wiederholte maximale Reize rasch, und zwar um so rascher erschöpft werden, je grösser die Giftdosis ist. Ein Unterschied der Resultate, je nachdem der Muskel direct oder indirect durch den Nerven gereizt wird, ist nicht zu constatiren.

Bezüglich der anfänglichen Zuckungshöhe kommen namentlich bei stärker vergifteten Muskeln Verschiedenheiten vor, indem entweder die Hubhöhe von vornherein eine geringe, oder zuweilen noch eine sehr beträchtliche ist und dann rasch bis 0 abnimmt. Ueber diese Verhältnisse giebt ein Vergleich der mitgetheilten Curvenabbildungen den besten Aufschluss.

Nach einmaliger totaler Erschöpfung eingeschaltete Reizpausen von 10—30 Minuten Dauer führen gewöhnlich insofern eine gewisse Erholung herbei, als nach diesen Ruhezeiten von Neuem Serien von Zuckungen zu erlangen sind. Die Zahl der Zuckungen, nach welcher sich der gereizte Muskel nicht mehr merklich zusammenzuziehen vermag, ist aber bei jeder späteren Serie eine geringere, bis endlich auch nach langen Ruhepausen gar keine Zuckungen mehr erfolgen.

Es folgen nachstehend die näheren Daten eines solchen Versuches

	Ermüdungsreihen			
	I	II	III	IV
Hubhöhe der I. Zuckung in mm	6	12	15	14
Zahl der Zuckungen, bis der Myographionhebel sich nicht mehr über die Abscisse erhebt	85	74	57	38

Hier zeigte sich also nach jeder der 3 ersten Ruhepausen eine Zunahme der Hubhöhe der ersten Zuckung der neuen Serie, aber die Andauer des Muskels ist nach jeder Pause geringer. Die Abnahme der Zuckungshöhen erfolgt im Allgemeinen zwar nicht geradlinig,

aber immerhin regelmässig. Nur gegen das Ende einer Zuckungsreihe treten bisweilen uncontrolirbare Unregelmässigkeiten auf.

Wenn ein Muskel für Einzelschläge erschöpft ist, so dass auch nach längeren reizfreien Pausen keine Zuckungen mehr von ihm zu erlangen sind, so kann er wohl noch für tetanische Reize erregbar sein, mittelst welcher sodann ganz ähnliche Ermüdungsreihen erhalten werden können, wie durch einzelne Inductionsschläge.

In 10 Fällen wurde bei den Ermüdungsversuchen das Phänomen der Contractur beobachtet. Es ist dies jener Zustand, wo der in kurzen Zeitintervallen von Reizen getroffene Muskel in dem Zeitpunkte noch nicht wieder zu seiner ursprünglichen Länge sich ausgedehnt hat, wo ihn der nächstfolgende Reiz zu einer neuen Zusammenziehung veranlasst. Bei jeder folgenden Zuckung wird die bleibende Verkürzung etwas stärker, so dass sich das untere Ende der Curve immer mehr von der Abscisse abhebt. Diese Erscheinung trat sowohl bei Anwendung von Einzelschlägen, als auch von tetanischen Reizen auf, ohne dass irgend etwas von den Bedingungen ihres Zustandekommens zu ermitteln gewesen wäre.

Muskelelasticität. Es sollte ermittelt werden, ob am vergifteten Muskel eine Veränderung der Elasticität nachweisbar ist.

Die am Gastrocnemius des lebenden Thieres mit möglichster Schonung der Circulation nach der bekannten Methode angestellten Versuche ergaben unzweideutig, dass die Protoveratrinvergiftung keinen Einfluss auf die Dehnbarkeit des Muskels ausübt.

Arbeitskraft des Muskels. Bei diesen Versuchen, die im Wesentlichen nach der von Dreser [1]) angegebenen Methode am lebenden Thiere mit geschonter Circulation ausgeführt wurden, wurden zunächst die Lasten mit einander verglichen, welche der durch ein Gewicht von 15 g gespannte (belastete) normale, resp. vergiftete Muskel eben noch merklich zu heben im Stande war, wenn er durch einen Inductionsschliessungsschlag maximal gereizt wurde. (Absolute Kraft des Muskels.) Die Gesammtleistungen des normalen und vergifteten Muskels ergaben sich aus den Summen der Producte aus den Hubhöhen × den gehobenen Lasten (p × h) in einer Versuchsserie. Die Versuche ergaben in guter Uebereinstimmung das Resultat, dass im Beginne einer schwachen Protoveratrinvergiftung die absolute Muskelkraft, sowie die Gesammtleistung des Muskels erheblich vermehrt, im weiteren Verlauf der Vergiftung aber stark herabgesetzt werden.

1) Vgl. Dreser, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVII. Bd. p. 50.

Exp. Nr. 102. 0,05 mg Protoveratrin. Belastung 15,0 g.

	Vor der Vergiftung.	Nach der Vergiftung.		
	—	a) 45 Min.	b) $1^{1}/_{4}$ Stdn.	c) $1^{3}/_{4}$ Stdn.
Absolute Kraft d. M.	375 g	410 g	470 g	150 g
Gesammtleistung d. M.	1204 gmm	1518 gmm	2143 gmm	332,5 gmm

Exp. Nr. 95. 0,1 mg Protoveratrin. Belastung 15 g.

	Vor der Vergiftung.	Nach der Vergiftung.	
	—	a) 30 Min.	b) 1 Stunde
Absolute Kraft d. M.	270 g	385 g	230 g
Gesammtleistung d. M.	1399 gmm	4677 gmm	695,5 gmm

Exp. Nr. 106. 0,05 mg Protoveratrin. Belastung 15 g.

	Vor der Vergiftung.	Nach der Vergiftung.	
	—	a) 35 Min.	b) $1^{1}/_{2}$ Stdn.
Absolute Kraft d. M.	425 g	450 g	350 g
Gesammtleistung d. M.	1356 gmm	2396 gmm	1082,5 gmm

Exp. Nr. 110. 0,3 mg Protoveratrin. Belastung 15,0 g.

	Vor der Vergiftung.	Nach der Vergiftung.	
	—	a) 45 Min.	b) $1^{1}/_{4}$ Std.
Absolute Kraft d. M.	400 g	450 g	550 g
Gesammtleistung d. M.	1444,5 gmm	2177 gmm	2777 gmm

Die Wirkung des Protoveratrins auf das Froschherz.

Es sind verhältnissmässig grosse Mengen Protoveratrin erforderlich, um eine deutliche Wirkung auf das Froschherz hervorzubringen. Weniger als 0,5 mg wirken nicht. Der maximale Effect tritt erst nach Anwendung von 2—3 mg zu Tage. Die erste Wirkung besteht in günstigen, durch spontane Bewegungen des Thieres nicht gestörten Beobachtungen in einer Beschleunigung der Herzfrequenz; so z. B. in Exp. Nr. 30 nach 0,75 mg von 30 auf 38 in der Minute, Exp. Nr. 81 nach 1,5 mg von 28 auf 32, Exp. Nr. 62 nach 1,0 mg von 30 auf 39. Häufig beläuft sich die Frequenzzunahme nur auf 1—2 Schläge in der Minute.

5—15 Minuten nach der Vergiftung beginnen prägnantere Störungen mit den oft beschriebenen Erscheinungen der peristaltischen Herzcontractionen, von Zeit zu Zeit unterbrochen durch einen diastolischen Herzstillstand von der Dauer einiger Secunden. Die Vorhöfe arbeiten anfangs während der Peristaltik des Ventrikels normal, später dehnen sie sich infolge ihrer mangelhaften Entleerung stark aus und kommen schliesslich zum Stillstand. Nachdem diese Unregelmässigkeiten 5—10 Minuten angedauert haben, stellt sich gewöhnlich wieder ein rhythmischer Contractionsmodus des Herzens her, aber so, dass in der Regel auf zwei Vorhofssystolen nur eine Ventrikelsystole kommt. Die absolute Schlagzahl zeigt in dieser

Periode zur ursprünglichen (vor der Vergiftung), wie aus beifolgenden Zahlen ersichtlich, ein wechselndes Verhältniss.

Exp. Nr.	Schlagzahl vor der Vergiftung	Schlagzahl nach der Vergiftung
19	46	Vorhöfe 36
		Ventrikel 18
21	50	Vorhöfe 44
		Ventrikel 22
22	34	Vorhöfe 44
		Ventrikel 22
28	46	Vorhöfe 32
		Ventrikel 16

Auch die Abnormität der ungleichen Schlagzahl von Vorhöfen und Ventrikel verschwindet in der Regel nach ca. 10 Minuten, und der nunmehr regelmässige Herzrhythmus stellt sich nunmehr ungefähr auf das arithmetische Mittel der Schlagzahlen der beiden Herzabschnitte ein. Ausnahmsweise kam es auch vor, dass die Differenz zwischen der Schlagzahl des Ventrikels und der Vorhöfe nicht verschwand, sondern sich, wie z. B. in Vers. Nr. 34, mehr und mehr vergrösserte, bis der Ventrikel schliesslich stillstand. Die Quotienten der Schlagzahlen waren in diesem Versuche successive:

$$\frac{36}{18} \quad \frac{36}{12} \quad \frac{36}{9} \quad \frac{36}{0}.$$

Das nach dem Verschwinden der beschriebenen Anomalien wieder regelmässig rhythmisch arbeitende Herz lässt von nun an eine stetige allmähliche Abnahme des Pulsvolumens wahrnehmen. Mit der Füllung des Herzens wird auch diejenige der Aorten zusehends geringer. Die Vorhöfe können noch Stunden lang sich regelmässig contrahiren, während der sichtlich geschwächte Ventrikel früher oder später seine Thätigkeit ganz einstellt.

Die Vergiftung mit grösseren Dosen von 2—3 mg führt viel früher zum Stillstand des Ventrikels in Systole. Dies kann schon nach einer Stunde der Fall sein; in selteneren Fällen, wo es nicht zutrifft, findet eine sehr allmähliche Abnahme der Ventrikelschlagzahl statt.

Ueber das Verhalten des Herzens bei einer combinirten Vergiftung mit Muscarin und Protoveratrin geben nachstehende Versuche Aufschluss:

Exp. Nr. 85. Es wurde zunächst durch eine Spur Muscarin dauernder diastolischer Herzstillstand herbeigeführt, dann 1 mg Protoveratrin applicirt. Nach 5 Minuten fängt der Ventrikel wieder zu pulsiren an, erst unregelmässig peristaltisch, dann aber ganz regelmässig, aber nur 7—8 mal in der Minute. Die Vorhöfe verharren in Ruhe. Der Ventrikel

schlug 25 Minuten lang regelmässig, dann wurde die Contraction zunehmend unvollständig, immer grössere Theile des Ventrikels blieben dauernd contrahirt, und zuletzt stand der ganze Ventrikel in contrahirtem Zustande still.

Exp. Nr. 168. Zuerst wurde 1 mg Protoveratrin injicirt. Nach 15 Minuten traten Peristaltik und einige Zeit später 2 Vorhofssystolen auf 1 Ventrikelsystole ein. Nun wird eine kleine Dosis Muscarin injicirt. Schon eine Minute später Stillstand der Vorhöfe. Nach 5 Minuten erfolgte auch Stillstand des Ventrikels. Während des Stillstandes nahm das Volum des zunächst gefüllten Ventrikels, ohne dass irgend ein Reiz auf ihn einwirkte, stetig ab; nach einigen Minuten war er völlig contrahirt, während die Vorhöfe dilatirt blieben.

Derartige Versuche wurden mehrmals mit übereinstimmendem Ergebniss wiederholt. Sie können nur zur Stütze der schon aus den früher mitgetheilten Beobachtungen sich aufdrängenden Annahme dienen, dass auch am Herzen des Frosches das Protoveratrin sich vor Allem als Muskelgift erweist.

Eine Anzahl von Versuchen, welche mit dem isolirten Froschherzen am Williams'schen Apparate angestellt wurden, hat insofern etwas zur Vervollständigung der am Herzen in situ gemachten Beobachtungen beigetragen, als sich feststellen liess, dass die als Wirkung sehr kleiner Giftdosen auftretende Pulsbeschleunigung mit einer, wenn auch geringfügigen, so doch deutlichen Hebung des mittleren Druckes einhergeht. Irgend erheblichere Giftmengen führen rasch das Absinken der Schlagzahl des Herzens auf die Hälfte und darunter herbei, wobei das Volumen der einzelnen Pulse stark vermehrt, der mittlere Druck aber vermindert erscheint. Peristaltik und Herzstillstand kommen am isolirten Herzen in gleicher Weise wie beim Versuche in situ zur Ausbildung. Erwähnung verdient schliesslich noch die Thatsache, dass es in der Regel gelingt, auch das bereits stillstehende Herz durch Hindurchleiten von giftfreier Circulationsflüssigkeit allmählich wieder zu regelmässiger Thätigkeit zurückzuführen.

Die Wirkung des Protoveratrins auf den Circulationsapparat des Warmblüters.

Zum Zwecke der genaueren Ermittlung der Wirkungen des Protoveratrins auf den Circulationsapparat warmblütiger Thiere wurde eine Reihe von Blutdruckversuchen an Kaninchen, Katzen und Hunden angestellt, wobei eine sehr verdünnte Lösung des Giftes in die Jugularvene injicirt wurde. Die Wirkung wird hier schon bei Anwendung sehr kleiner Dosen (0,05—0,1 mg) offenbar. In der Mehrzahl der

Versuche wurden die erforderlichen operativen Eingriffe in der Aethernarkose vollzogen und durch Anwendung von reinem Curarin vollkommene Muskelruhe herbeigeführt. Die künstliche Athmung besorgte der Miescher'sche Athemschieber.

Bei intacten NN. vagis bewirkt die erste intravenöse Injection von 0,05—0,1 mg schon nach wenigen Secunden ein rasches Absinken des Blutdruckes um 50—100 mm Hg. Auf seinem Minimum angelangt, erhebt sich der Druck fast plötzlich und erreicht in Kurzem eine Höhe, welche in der Regel das ursprüngliche Niveau um 40 bis 50 mm Hg übertrifft, wobei sich zugleich die Pulsfrequenz um 20—30 Schläge pro Minute vermehrt. 3—4 Minuten später nehmen dann Blutdruck und Pulsfrequenz wieder ab und werden dann für längere Zeiträume constant bei Werthen, die häufig etwas geringer sind, als die ursprünglichen.

Die nach dem Abklingen der Wirkung der ersten Dosis wiederholte Injection der gleichen Giftmenge erzeugt keinen Druckabfall mehr, gewöhnlich verursacht sie eine nicht sehr bedeutende Drucksteigerung und Pulsbeschleunigung; auf alle Fälle ist die Wirkung eine viel weniger markante, als nach der ersten Injection. Nach vorausgegangener beiderseitiger Vagusdurchschneidung bleibt auch schon nach der ersten Injection von 0,05—0,1 mg das Absinken des Blutdruckes aus; statt dessen hebt sich letzterer allmählich um 10—70 mm, in gleicher Weise die Pulsfrequenz, die einen Zuwachs bis zu 84 Schlägen pro Minute aufweisen kann.

Wohl die auffallendste Erscheinung in diesem Stadium der Wirkung besteht darin, dass schon nach der Vergiftung mit so minimalen Giftmengen die elektrische Reizung des peripheren Vagusendes keinen Herzstillstand und keine Pulsverlangsamung, wohl aber in der Regel eine erhebliche Pulsbeschleunigung zur Folge hat. Auch diese Wirkung ist zunächst, wenn man sich auf die Injection kleiner Dosen beschränkt hat, eine vorübergehende. Bei häufigerer Wiederholung der Reizungen in Zeitintervallen von mehreren Minuten tritt allmählich wieder die normale Wirkung der Vagusreizung zu Tage. Jede neue Injection einer kleinen Giftdose hebt sofort wieder von Neuem die hemmende Wirkung der Vagusreizung auf. Kaninchen, Hunde und Katzen zeigen in diesem Punkte volle Uebereinstimmung. Bei Kaninchen kommt noch hinzu, dass zugleich auch alle diejenigen Mittel ihren Dienst versagen, durch welche sonst eine von Blutdrucksteigerung gefolgte Erregung der Gefässnervencentra herbeigeführt werden kann — (zeitweilige Suspension der künstlichen Athmung; central gerichtete Reizung sensibler Nerven) — in einem

Zeitpunkte, wo die mittlere Spannung im arteriellen System nicht nur nicht vermindert, sondern vielmehr in der Regel etwas über die Norm gesteigert ist. Bei Hunden und Katzen versagt die Reizung der Gefässnervencentra erst nach der Anwendung grösserer Giftmengen.

Die Wirkung einmal oder in längeren Zwischenräumen wiederholt intravenös applicirter Dosen von 0,05—0,1 mg auf die Circulation ist sonach eine vorübergehende, und es ergiebt sich hieraus, dass der tödtliche Effect, welcher bei mangelnder künstlicher Respiration bei Kaninchen schon nach 0,1 mg häufig beobachtet wurde, nicht von der Wirkung des Protoveratrins auf die Circulation bedingt sein konnte.

Die Störungen und Veränderungen der Kreislaufsfunctionen, welche durch Dosen von 0,2 mg und darüber hervorgebracht werden, bieten offenbar je nach dem Kräftezustände und der Widerstandsfähigkeit der Thiere mancherlei Verschiedenheiten dar.

Als constante Erscheinungen treten aber bei allen Thieren bald zwei Symptome in den Vordergrund: 1. Arhythmie der Herzthätigkeit mit grossen und unregelmässigen Schwankungen des Blutdruckes und der Pulsfrequenz, 2. in unregelmässigen Zeitintervallen eintretende Herzpausen (Herzstillstände), die in maximo die Dauer von 35 Secunden erreichten. Der tödtliche Ausgang des Versuchs wird entweder unmittelbar durch einen solchen Herzstillstand herbeigeführt, oder aber es kommt das Herz erst nach langsamer, aber stetiger Abnahme des Blutdruckes bis auf minimale Werthe zum Stillstand.

Anfänglich hält sich auch nach grossen Dosen die Pulsfrequenz noch auf beträchtlicher Höhe, später sinkt sie zugleich mit dem Blutdruck. Es kommen dann auch beim Säugethiere bisweilen dieselben unvermittelten Veränderungen der Schlagfolge des Herzens vor, wie am Froschherzen, so dass Perioden mit einander abwechseln, in welchen die Pulszahlen sich wie 1 : 2 verhalten.

Die plötzlichen Unterbrechungen der Herzthätigkeit können schon zu einer Zeit erfolgen, wo der mittlere Blutdruck noch auf einem hohen Niveau sich befindet. Es liegen Versuche vor, in welchen derartige Herzstillstände 5—6 mal sich wiederholten und jedesmal der während der Herzruhe bis in die Nähe der Abscisse abgesunkene Blutdruck im Momente der wieder beginnenden Herzaction sich wieder ungefähr auf die Höhe erhob, von welcher aus er gefallen war.

Die Reizung der Nervi vagi ist nach der Vergiftung mit grösseren Dosen ausnahmslos ohne jegliche Wirkung auf Blutdruck und

Pulsfrequenz; in gleicher Weise sind Reizungen sensibler Nerven oder Unterbrechung der künstlichen Athmung ohne Einfluss auf den Blutdruck. Letzterer ist gewöhnlich gegen das Ende des Lebens stärker als die Pulsfrequenz herabgesetzt, betrug z. B. in einem Versuche längere Zeit 40 mm Hg bei einer Pulsfrequenz von 150—200 in der Minute.

Ein Versuch am Kaninchen liegt vor, in welchem vor der Vergiftung das Halsmark durchtrennt worden war. Die Injection von 0,05 mg Protoveratrin verursachte hier eine stetige Steigerung des Blutdruckes von 21 bis auf 36 mm Hg und der Pulsfrequenz von 138 auf 204—246 in der Minute.

Die Ergebnisse der Blutdruckversuche können kurz in folgende Sätze zusammengefasst werden.

1. Bei intactem Vagus bewirken kleine Dosen eine Druckerniedrigung, welche auf eine reflectorische Erregung des Depressor zurückzuführen sein dürfte.

2. Durch kleine Dosen werden die hemmenden Fasern des Vagus vorübergehend, durch grosse definitiv gelähmt. Die accelerirenden Fasern verlieren erst durch grosse Dosen ihre Erregbarkeit.

3. Die reflectorische Reizbarkeit des vasomotorischen Nervenapparates wird beim Kaninchen schon durch sehr kleine, bei Hunden und Katzen erst durch grössere Dosen aufgehoben. Der hohe Druck nach kleinen Dosen spricht für eine directe Erregung, der niedere nach grösseren Dosen für eine directe Lähmung der vasomotorischen Apparate.

4. Inwieweit die im Ganzen bei der Protoveratrinwirkung prädominirende Pulsbeschleunigung durch die Vaguslähmung oder durch Erregung beschleunigender Herznerven bedingt ist, lässt sich nicht entscheiden. Eine directe Wirkung auf den Herzmuskel ist ersichtlich aus den arhythmischen Erscheinungen und den langen Herzpausen in den späteren Stadien der Vergiftung.

Die Wirkung des Protoveratrins auf die Körpertemperatur.

Bei den zur Feststellung des allgemeinen Wirkungsbildes unternommenen Versuchen war in allen Fällen, wo eine stärkere Wirkung des Giftes offenbar wurde, eine so auffallend rasche Herabsetzung der Körperwärme beobachtet worden, dass es der Mühe werth erschien, auch in dieser Richtung noch genauere Versuche anzustellen. Zu denselben dienten, abgesehen von einer auf den Hund bezüglichen Beobachtung, ausschliesslich Kaninchen, bei welchen die bei vorwurfsfreien Temperaturmessungen erforderlichen Cautelen am leich-

›sten zu realisiren sind. Die Thiere durften natürlich nicht gefesselt 'erden, und die Temperaturablesung geschah an dem bis an das 'romontorium in das Rectum eingeführten Thermometer, während as aufrecht sitzende Thier mit der Hand schonend festgehalten wurde.

Das Resultat der Beobachtungen war, dass subcutan injicirte 'rotoveratrindosen, welche zu klein sind, um äusserlich wahrnehmbare ymptome hervorzurufen, entweder keine Veränderung der Körper-ärme, oder vielleicht zuweilen eine geringfügige Temperatursteigerung ervorbringen. Sobald sich aber die oben ausführlich beschrie-›enen Erscheinungen der Vergiftung, Dyspnoe und Muskelschwäche, ı irgend erheblichem Grade entwickeln, erfolgt auch ein sehr rascher 'emperaturabfall, der ebenso rasch bei eintretender Erholung wieder usgeglichen wird.

Das Nähere zeigen die nachstehenden Tabellen.

Exp. Nr. 14. Kaninchen von 1,85 Kilo Körpergewicht.

16. December 1890.

10 h. 20 m.	Temp.	39,3° C.	0,1 mg Protoveratrin subcutan.
10 h. 55 m.	"	37,8 "	Das Thier zeigt etwas Muskelschwäche.
11 h. 30 m.	"	**37,2** "	Schwäche noch andauernd.
12 h. 40 m.	"	38,1 "	Sichtliche Erholung.
4 h. 5 m.	"	38,5 "	Injection von 0,1 mg.
4 h. 35 m.	"	37,6 "	Dyspnoe, Salivation und Schwäche.
5 h. 5 m.	"	**37,5** "	Status idem.

17. December 1890.

9 h. früh.	"	39,0 "	

Exp. Nr. 16. Kaninchen von 1,7 Kilo Körpergewicht.

17. December 1890.

10 h. 5 m.	Temp.	39,4° C.	0,1 mg Protoveratrin.
10 h. 55 m.	"	38,0 "	Dyspnoe und Schwäche.
11 h. 55 m.	"	38,0 "	Status idem. 0,1 mg Protoveratrin.
12 h. 45 m.	"	**37,6** "	
3 h. — m.	"	38,5 "	Thier erholt.
3 h. 20 m.	"		0,1 mg Protoveratrin.
4 h. 20 m.	"	39,0 "	Keine Wirkung wahrnehmbar.

Exp. Nr. 16a. Das Thier vom vorigen Versuche.

18. December 1890.

9 h. 45 m.	Temp.	39,1° C.	0,2 mg Protoveratrin.
10 h. 45 m.	"	37,4 "	Dyspnoe und Salivation. 0,3 mg Protoveratrin.
11 h. 15 m.	"	36,2 "	Grosse Schwäche.
11 h. 45 m.	"	35,5 "	Status idem.
12 h. 30 m.	"	**34,0** "	Sehr grosse Schwäche.
3 h. — m.	"	37,8 "	Beginnende Erholung.

19. December 1890.

9 h. 30 m.	"	38,8 "	Das Kaninchen hat sich völlig erholt.

Exp. Nr. 19. Kaninchen von 1,87 Kilo Körpergewicht.

19. December 1890.

10 h. 25 m.	Temp.	39,1° C.	0,15 mg Protoveratrin.
11 h. — m.	»	39,0 »	Sehr geringfügige Wirkung. 0,2 mg Protoveratrin.
11 h. 30 m.	»	36,9 »	Deutliche Schwäche.
12 h. 15 m.	»	35,0 »	Dyspnoe und grosse Schwäche.
12 h. 52 m.	»	**33,0** »	Kurz darauf Tod ohne C vulsionen.

Exp. Nr. 34. Kaninchen von 0,870 Kilo Körpergewicht. Nur so l aufgebunden, bis die Injection in die Jugularvene vollendet ist.

11 h. 55 m.	Temp.	38,7° C.	0,01 mg Protoveratrin in die J larvene; sofort abgebunden.
12 h. 55 m.	»	35,7 »	Dyspnoe u. völlige allgemeine Lähm
3 h. 30 m.	»	37,7 »	Erholung beginnt.

Am folgenden Tag ist das Thier ganz normal.

Exp. Nr. 58. Hund von 5,65 Kilo Körpergewicht.

29. Januar 1891.

10 h. 30 m.	Temp.	38,8° C.	0,05 mg Protoveratrin.
11 h. 5 m.	»	38,3 »	0,1 mg Protoveratrin.
11 h. 35 m.	»	38,0 »	0,2 mg »
12 h. 30 m.	»	37,7 »	Erbrechen und Dyspnoe.
3 h. — m.	»	**35,3** »	Schwäche und Ataxie.
		30. Januar 1891.	
9 h. 30 m.	»	38,4 »	Völlige Erholung.

Exp. Nr. 46. Kaninchen von 1,2 Kilo Körpergewicht.

23. Januar 1891.

9 h. 50 m.	Temp.	38,6° C.	0,013 mg Protoveratrin.
10 h. 25 m.	»	38,8 »	0,013 mg »
10 h. 55 m.	»	39,1 »	0,025 mg »
11 h. 25 m.	»	38,0 »	0,025 mg »
11 h. 40 m.	»	37,1 »	0,025 mg »
12 h. 25 m.	»	36,8 »	0,05 mg »
12 h. 40 m.	»	36,6 »	Etwas Schwäche und Dyspnoe. 0,05 mg Protoveratrin.
2 h. 55 m.	»	37,1 »	0,1 mg »
3 h. 55 m.	»	**35,9** »	Ziemliche Schwäche.
5 h. — m.	»	36,4	
		24. Januar 1891.	
9 h. 30 m.	»	38,5 »	Erholung.

Die vorstehenden Zahlen zeigen, dass der Temperaturabfall gleichen Schritt hält mit der Intensität der übrigen Symptome Vergiftung.

Es war nun immerhin noch denkbar, dass sehr kleine D von Protoveratrin, wenn sie auch nicht im Stande sind, die nor Körpertemperatur herabzusetzen, doch vielleicht die künstlich

steigerte Körperwärme zu vermindern vermochten. Es erschienen auf die Beantwortung dieser Frage gerichtete Versuche um so mehr angezeigt, als einerseits die von Sachs und Aronsohn[1]) angegebene Methode ein bequemes Mittel an die Hand gab, bei Kaninchen eine Steigerung der Körperwärme zu erzeugen, andererseits aber bekanntlich in den 60 er Jahren ein Veratrumpräparat, das höchst wahrscheinlich Protoveratrin enthält, die Resina veratri viridis, vielfach klinische Verwendung als Antipyreticum gefunden hatte.

Bezüglich der Methode von Sachs und Aronsohn, durch Einstich in das Corpus striatum die Körpertemperatur zu steigern, muss auf die Originalabhandlung verwiesen werden. Die Ausführung der Operation hatte auch in den hier vorliegenden Versuchen in der Regel den Erfolg, innerhalb einiger Stunden die Temperatur des Kaninchens für einen längeren Zeitraum um 2—3 Centigrade zu steigern, ohne im Uebrigen das Wohlbefinden des Thieres auch nur im Geringsten zu alteriren.

Die Wirkung, welche das Protoveratrin auf die durch den Gehirnstich gesteigerte Körpertemperatur ausübt, wird durch die beiden nachstehenden Versuchsbeispiele illustrirt.

Exp. Nr. 45. Kaninchen von 2,1 Kilo Körpergewicht.

Am 21. Januar 1891 werden die vorbereitenden Operationen, Anlegung der Trepanöffnung im Schädeldache u. s. w. ausgeführt, und das Thier dann 6 Stunden in Ruhe gelassen, nachdem die Trepanöffnung mit einem Bäuschchen Carbolwatte bedeckt und die Hautwunde lose verschlossen worden war.

2 h. — m.	Temp.	38,2° C.	
4 h. — m.	=	38,2 =	
5 h. 30 m.	wird der Stich ins Corpus striatum ausgeführt.		
		22. Januar 1891.	
9 h. 30 m.	Temp.	39,8° C.	Das Thier ist völlig munter.
11 h. — m.	=	40,4 =	
12 h. 30 m.	=	40,3 =	Injection von 0,05 mg Protoveratrin subcutan.
1 h. — m.	=	39,9 =	
3 h. — m.	=	40,1 =	2. Injection v. 0,05 mg Protoveratrin.
4 h. — m.	=	40,0 =	
5 h. — m.	=	39,8 =	
		23. Januar 1891.	
9 h. 30 m.	Temp.	38,8° C.	
4 h. — m.	=	38,5 =	

1) Arch. f. d. gesammte Physiol., herausgeg. v. E. Pflüger. XXXVII. Bd.

Exp. Nr. 55. Kaninchen von 1,72 Kilo Körpergewicht.

28. Januar 1891.	12 h. 30 m.		Vorbereitende Operation wie im vorigen Versuche.
3 h. — m.	Temp.	38,5° C.	
5 h. — m.			Punction des Corpus striatum.
		29. Januar 1891.	
9 h. 30 m.	Temp.	39,8° C.	
11 h. 30 m.	=	40,1 =	
1 h. — m.	=	40,1 =	
3 h. 30 m.	=	40,3 =	Injection von 0,05 mg Protoveratrin.
4 h. 30 m.	=	39,9 =	2. Injection v. 0,05 mg Protoveratrin.
5 h. — m.	=	**39,2** =	Etwas Salivat., Schwäche u. Dyspnoe.
		30. Januar 1891.	
9 h. 30 m.	Temp.	39,6° C.	Das Thier hat sich von der Vergiftung vollständig erholt.
10 h. 15 m.			Injection v. 0,05 mg Protoveratrin.
11 h. — m.	=	**38,2** =	Deutliche Vergiftungssymptome, Schwäche.
3 h. 45 m.	=	39,5 =	
5 h. — m.	=	39,4 =	

In dem ersten der vorstehenden Versuche hatte die wiederholte Injection von 0,05 mg Protoveratrin nur eine geringfügige und vorübergehende Herabsetzung der Körpertemperatur zur Folge. Im zweiten Versuche betrug der Temperaturabfall nach der ersten Gabe von 0,05 mg 0,7° C., nach der zweiten, einen Tag später ausgeführten Injection 1,4° C.; es waren aber beide Male zugleich mit der Temperaturherabsetzung ziemlich intensive Vergiftungserscheinungen eingetreten, welche im ersten Versuche gefehlt hatten. Es ergiebt sich sonach auch aus diesen Versuchen, dass das Protoveratrin beim Kaninchen nur dann einen bemerkenswerthen Einfluss auf die Körpertemperatur ausübt, wenn die angewandte Dosis gross genug ist, um die allgemeinen Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. Es liegt auf der Hand, dass diese experimentelle Erfahrung nicht geeignet ist, die klinische Anwendung des Protoveratrins als Antipyreticum auch nur versuchsweise als zweckmässig erscheinen zu lassen.

Die Wirkung des Protoveratrins auf die peripheren sensibeln Nerven.

Um das Verhalten der peripheren sensibeln Nerven in der Haut des Frosches zu prüfen, wurde folgendes Verfahren eingeschlagen. Nachdem die Zerstörung des Grosshirns mit Vermeidung von Blutverlust ausgeführt und das Thier 24 Stunden nach dieser Operation in Ruhe gelassen worden war, wurde eine hintere Extremität durch sorgfältig ausgeführte Massenligatur mit Schonung des Nerven vom

Blutkreislauf ausgeschlossen. Das Gift wurde sodann unter die Haut des blutleeren Beines injicirt und die Sensibilität vor und nach der Vergiftung geprüft an dem Verhalten der Reflexe, welche durch Reizung der Haut mittelst verdünnter Schwefelsäure oder durch mechanische Reize hervorgerufen wurden. Am Ende jedes Versuches wurden die Muskeln auf ihre Erregbarkeit geprüft. Es ist klar, dass bei dieser Versuchsanordnung eine allgemeine Vergiftung nicht zu Stande kommen konnte, da das Gift von der aus dem Blutkreislaufe ausgeschalteten Extremität aus nicht wohl in die Circulation gelangen konnte. Das Ergebniss derartiger Versuche ist am besten aus beifolgendem ausführlich mitgetheilten Versuchsbeispiel ersichtlich.

Exp. Nr. 125. Frosch. Das Grosshirn war Tags zuvor zerstört worden. Unterbindung der linken hinteren Extremität. Die Reflexzeit wird zunächst nach der Türck'schen Methode am unterbundenen Bein gemessen.

4 h. 25 m.	Reflexzeit	11	Secunden.	
4 h. 30 m.	=	7	=	
4 h. 37 m.	=	7	=	
4 h. 45 m.	0,1 mg Protoveratrin, in 0,25 ccm Wasser gelöst, unter die Haut des unterbundenen Beines injicirt.			
4 h. 58 m.	Reflexzeit	4	Secunden.	
5 h. 07 m.	=	8	=	Das Bein wird nur schwach angezogen.
5 h. 15 m.	=	7	=	Schwache Bewegung.
5 h. 23 m.	=	7	=	=
5 h. 28 m.	=	10	=	=
5 h. 34 m.	=	**27**	=	Nur ganz schwache Bewegung der Zehen.

Der Frosch wird nun auf den Tisch gelegt. Das vergiftete Bein bleibt ausgestreckt, während im Uebrigen der Frosch die normale Körperhaltung annimmt. Von dem vergifteten Beine aus ist auf keine Weise eine Reflexbewegung zu erzielen, während von allen anderen Stellen des Körpers durch Berührung oder Kneifen kräftige Bewegungen ausgelöst werden. Dass das unterbundene Bein nicht etwa gelähmt ist, ergiebt sich daraus, dass nach mechanischer Reizung des nicht unterbundenen Beines kräftige Bewegungen auch auf der unterbundenen Seite auftreten. Das gleiche Resultat, nur in noch prägnanterer Weise, wurde erzielt, indem die Haut der blutleeren und der normalen Seite abwechselnd durch Auflegen kleiner, mit Essigsäure getränkter Quadrate von Fliesspapier gereizt wurde. Diese totale Sensibilitätslähmung der unterbundenen Seite persistirte bis zum folgenden Tage. Dann trat allmählich wieder Erholung in den oberhalb des Kniegelenks gelegenen Hauttheilen ein — es waren von diesen aus nun wieder Reflexe zu erzielen.

Dieses Resultat, welches in übereinstimmender Weise in mehreren analogen Versuchen sich ergab, kann wohl nicht anders als

durch die Annahme erklärt werden, dass das Protoveratrin eine locale Anästhesie erzeugt.

Bei Säugethieren liess sich diese Wirkung des Protoveratrins in sehr schlagender Weise an der Conjunctiva des Auges nachweisen. Eine grössere Anzahl darauf gerichteter Versuche wurde an Kaninchen, einige wenige auch an Hunden angestellt.

Träufelt man die wässrige Lösung von 0,2 mg Protoveratrin in den Conjunctivalsack ein, so machen sich zunächst leichte Symptome von localer Reizung, besonders Injection der Capillargefässe bemerklich. Nach Verlauf von höchstens 15 Minuten erweist sich sodann die Conjunctiva corneae insofern als unempfindlich, als Berührung derselben mit stumpfen Gegenständen keinen reflectorischen Lidschluss mehr zur Folge hat. Etwas später tritt am gleichen Auge starke Myosis auf, und die Reaction der Iris auf Licht erscheint bedeutend herabgesetzt.

Die Anästhesie der Cornea dauerte in der Regel volle 48 Stunden; die Myosis verschwand gewöhnlich schon nach 24 Stunden. In einem Falle, nach der Application von 0,5 mg auf die Cornea eines Kaninchens, kehrte der Cornealreflex erst nach 5 Tagen wieder. Niemals war bei diesen Versuchen auch nur eine Spur von allgemeiner Wirkung des Protoveratrins wahrzunehmen.

Es mag noch hervorgehoben werden, dass die Pupillenverengerung auch als Symptom der allgemeinen Wirkung des Protoveratrins bei Kaninchen, besonders aber bei Katzen auftritt.

Versuche, durch Application von Protoveratrin in Salbenform auf die Haut des Menschen eine locale Unempfindlichkeit hervorzurufen, haben zunächst kein positives Ergebniss gehabt.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Soll auf Grund der vorliegenden Versuche die pharmakologische Wirkung des Protoveratrins kurz charakterisirt werden, so wird man als die Hauptpunkte

1. die Wirkung auf die Medulla oblongata und das Rückenmark;
2. die Wirkung auf die Substanz der quergestreiften Musculatur;
3. die lähmende Wirkung auf die sensibeln Nerven an der Peripherie hervorzuheben haben.

Als Folgen der centralen Wirkung werden aufzufassen sein:

a) beim Frosch die Suspension der Athmung und die Reflexdepression;

b) bei Säugethieren in erster Linie gleichfalls die respiratorischen Störungen, die auf der Höhe der Wirkung auch als Todesursache

r Geltung kommen, bei Fleischfressern das heftige Erbrechen und i allen Säugern die Motilitätsstörungen, Krämpfe und Paralyse.

Die nur beim Frosche exacter nachweisbare Muskelwirkung mmt im allgemeinen Wirkungsbilde weniger zum Ausdruck, inso- it es sich nicht um die zweifellos ebenfalls grösstentheils als iskelwirkungen aufzufassenden Störungen der Herzthätigkeit handelt.

Die Beantwortung der Frage, in welche Gruppe des pharma- logischen Systems das Protoveratrin einzureihen sei, kann nicht reifelhaft sein. Das neue Alkaloid schliesst sich dem Charakter iner Wirkung nach eng an das Veratrin der Sabadillsamen an id zeigt ferner viele Analogien mit den Ranunculaceenalkaloiden, m Aconitin und Delphinin. Diese vier Alkaloide dürften mnach in eine Gruppe zusammenzufassen sein.

Eine genauere Parallele mit dem Veratrin, das sich in seiner isammensetzung nur wenig vom Protoveratrin unterscheidet (Vera- in: $C_{32}H_{49}NO_9$, Protoveratrin: $C_{32}H_{51}NO_{11}$), ergiebt vor Allem ne viel grössere Intensität der Wirkung des Protoveratrins.

Auf Grund der Lissauer'schen Versuche (l. c.) beträgt die einste tödtliche Dose des krystallisirten Veratrins

a) für Frösche 0,5—1,0 mg; b) für Kaninchen 2,5 mg pro Kilo.

Nach den vorstehenden Versuchen ergeben sich für Proto- eratrin

a) für Frösche 0,1—0,5 mg; b) für Kaninchen 0,1 mg pro Kilo s kleinste tödtliche Gaben; es ist demnach das Protoveratrin

a) für Frösche ca. 5mal, b) für Kaninchen ca. 25mal giftig, als krystallisirtes Veratrin.

Als qualitative Differenzpunkte sind zu betonen:

1. Die wesentlich verschiedene Muskelwirkung beider Alka- ide: dem Protoveratrin fehlt die charakteristische verzögernde Wir- ing auf den Zuckungsverlauf des Muskels gänzlich.

2. Das Veratrin äussert dagegen nicht, wie noch speciell durch ersuche festgestellt wurde, die energische Wirkung auf die peri- ieren sensibeln Nerven und die exquisit vaguslähmende Wirkung s Protoveratrins.[1])

---

1) Dass auch Veratrin stark niesenerregend wirkt, wie Protoveratrin, und i schmerzhaften Zuständen am Menschen unter dem Auftreten eines leichten rtaubungsgefühls schmerzlindernd wirkt, dass endlich auch dem Aconitin mliche locale Wirkungen zukommen, ist bekannt. Eine exactere Untersuchung id Vergleichung der Wirkung der drei Alkaloïde auf die menschliche Haut- nsibilität bot indessen zunächst unüberwindliche Schwierigkeiten dar.

Bei den sonstigen Wirkungen auf das centrale Nervensystem, den Gefässnervenapparat und den Blutdruck mag es sich mehr um quantitative als qualitative Unterschiede handeln.

Was die Intensität der Wirkung betrifft, steht das Protoveratrin dem krystallisirten Aconitin näher als dem Veratrin.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IV.

Fig. 1. Ermüdungscurve des M. gastrocnemius eines Frosches 1 Stunde 10 Minuten nach der Vergiftung mit 0,6 mg Protoveratrin. Isolirtes Nervmuskelpräparat; indirecte Reizung mit Schliessungsinductionsschlägen bei 100 mm Rollenabstand in Intervallen von 2 Secunden. Schwache Andeutung von Contractur.

Fig. 2. Ermüdungscurve des Froschgastrocnemius 1 Stunde 25 Minuten nach der Vergiftung mit 0,6 mg Protoveratrin. Isolirtes Nervmuskelpräparat; indirecte Reizung bei 120 mm Rollenabstand in Intervallen von 2 Secunden. Früh nach Beginn der Zuckungsreihe anhebende und allmählich zunehmende Contractur.

Fig. 3. Ermüdungscurve des Froschgastrocnemius 1 Stunde 20 Minuten nach der Vergiftung mit 0,6 mg Protoveratrin. Rollenabstand 100 mm. Sonst wie in Fig. 1 und 2.

Fig. 4. Ermüdungscurve des Froschgastrocnemius 50 Minuten nach der Vergiftung mit 0,8 mg Protoveratrin. Das Uebrige wie bei Fig. 1.

Fig. 5. Ermüdungscurve des Froschgastrocnemius 1 Stunde 40 Minuten nach der Vergiftung mit 0,8 mg Protoveratrin. Das Uebrige wie in Fig. 1.

Fig. 6. Versuch am lebenden Thier mit erhaltener Circulation.

a) Ermüdungscurve des Semimembranosus kurze Zeit nach intravenöser Injection von 0,05 mg Protoveratrin. Directe Reizung des Muskels mit Inductionsschliessungsschlägen bei 50 mm Rollenabstand in Intervallen von 2 Secunden; rasche Abnahme der Zuckungshöhe bis 0.

b) Ermüdungscurve des gleichen Muskels nach einer Ruhepause von 15 Minuten. Der Muskel reagirt nicht mehr auf Einzelschläge. Die kurze und niedrige Zuckungsreihe ist durch tetanische Reize bei 50 mm Rollenabstand erzielt.

Fig. 7. Rana temporaria. Ermüdungscurve des isolirten Semimembranosus 1 Stunde nach der Vergiftung mit 0,2 mg Protoveratrin. Tetanische directe Reize bei 50 mm Rollenabstand in Intervallen von 2 Secunden.

Fig. 8. Ermüdungscurven des isolirten Gastrocnemius v. R. esculenta.

a) 20 Minuten nach der Vergiftung mit 1,0 mg Protoveratrin. Indirecte Reizung mit Inductionsschliessungsschlägen bei 100 m Rollenabstand, in Intervallen von 2 Secunden.

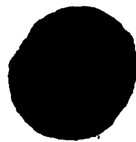
b) Ermüdungscurve des gleichen Muskels nach 15 Minuten Erholung. Indirecte Reize sind wirkungslos. Die 2. Curve ist durch directe Reizung des Muskels mit kurzen tetanisirenden Strömen bei 50 mm Rollenabstand erzielt.

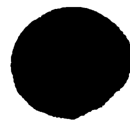
Fig. 9. Ermüdungscurven des isolirten Semimembranosus (R. esculenta) 1½ Stunden nach der Vergiftung mit 0,2 mg Protoveratrin. a—f sind successive Ermüdungsreihen nach jedesmaligen Erholungspausen von 15 Minuten; a, b und c durch directe Reizung des Muskels mit Inductionsschliessungsschlägen, d, e, f nachdem der Muskel auf Einzelschläge nicht mehr reagirte, durch kurze tetanisirende Ströme erzielt.

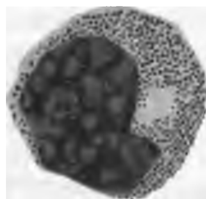
Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.


Fig. 1


Fig. 2


Fig. 3


Fig. 4


Fig. 5

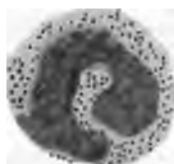

Fig. 6.


Fig. 7


Fig. 8

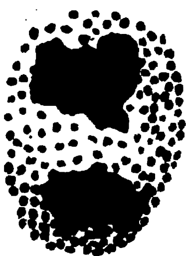

Fig. 9.


Fig. 10


Fig. 11


Fig. 12.


Fig. 13


Fig. 14


Fig. 15.


Fig. 16


Fig. 17

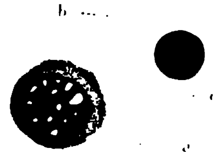

Fig. 18


Fig. 19


Fig. 20.


Fig. 21


Fig. 22.

F. C. W. Vogel

Fig. 1.

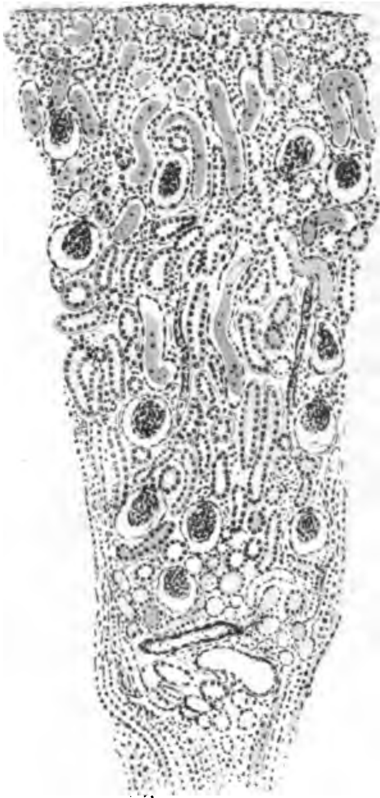


Fig. 2

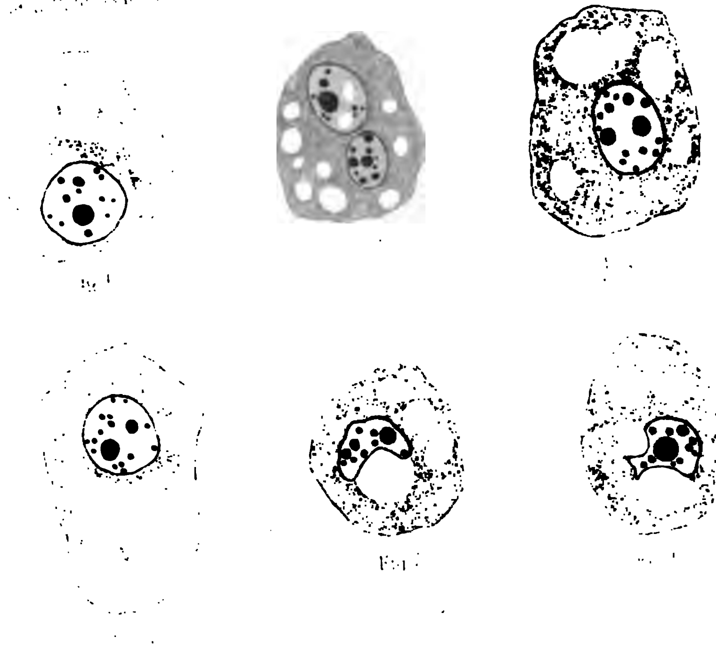


Fig. 3.



Fig. 4





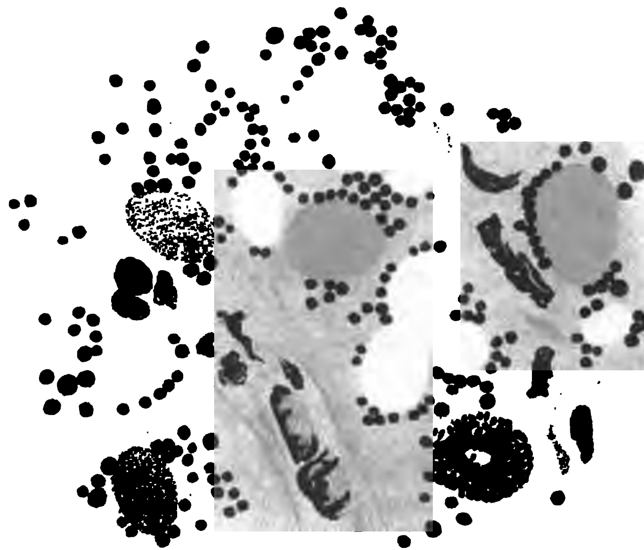


Fig. 7.



1.



2.



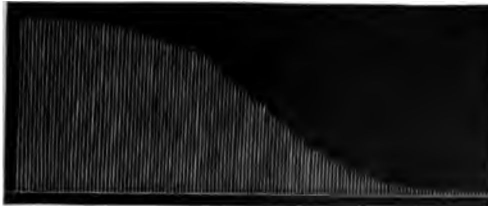
3.



4.



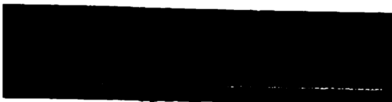
5.



6 a.

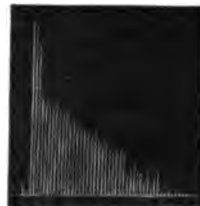


8 a.



9a.

9



9e.



9f.

Eden, Protoveratrin.

von F. C. W. Vogel in Leipzig.



